

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045696**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.12.18**

(21) Номер заявки  
**202290528**

(22) Дата подачи заявки  
**2020.09.04**

(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)  
**A61K 31/553** (2006.01)

---

**(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИТОРИРУЮЩИЕ RIP1, И СПОСОБЫ ИХ ИЗГОТОВЛЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**


---

(31) **62/897,223; 62/932,404; 63/001,016;  
63/004,319; 63/004,290; 63/004,301**

(32) **2019.09.06; 2019.11.07; 2020.03.27;  
2020.04.02; 2020.04.02; 2020.04.02**

(33) **US**

(43) **2022.06.02**

(86) **PCT/US2020/049487**

(87) **WO 2021/046407 2021.03.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**РИДЖЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛС,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Чэнь Янь, Юй Цзясинь, Шоу Саймон,  
Дарвиш Ихаб, Тейлор Ванесса,  
Бхамидипати Сомасекхар, Ло  
Чжушоу, Коллури Рао (US)**

(74) Представитель:  
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Строкова О.В., Прищепный  
С.В., Джерамакян Р.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2014125444  
WO-A1-2016027253  
WO-A2-2017136727  
WO-A1-2018154520**

**PHILIP A. HARRIS ET AL.: "DNA-  
Encoded Library Screening Identifies Benzo[b]  
[1,4]oxazepin-4-ones as Highly Potent and  
Monoselective Receptor Interacting Protein  
1 Kinase Inhibitors", JOURNAL OF  
MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no.  
5, 10 March 2016 (2016-03-10), pages  
2163-2178, XP055302242, US ISSN: 0022-2623,  
DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b01898, the whole  
document**

**PHILIP A. HARRIS ET AL.: "Identification  
of a RIP1 Kinase Inhibitor Clinical Candidate  
(GSK3145095) for the Treatment of Pancreatic  
Cancer", ACS MEDICINAL CHEMISTRY  
LETTERS, vol. 10, no. 6, 9 May 2019 (2019-05-09),  
pages 857-862, XP055651088, US ISSN: 1948-5875,  
DOI:10.1021/acsmedchemlett.9b00108, the whole  
document**

**WO-A1-2019213447  
WO-A1-2019213445**

---

(57) В изобретении раскрыты соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения ингибитора киназы, взаимодействующего с рецептором белка-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие ингибирующие соединения. Раскрытые соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации могут применяться для лечения или профилактики заболевания или состояния, связанного с киназой, в частности заболевания или состояния, связанного с RIP1.

---

**B1****045696****045696****B1**

### Перекрестная ссылка на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет более ранних дат подачи предварительной заявки США № 62/897223, поданной 6 сентября 2019 г., предварительной заявки США № 62/932404, поданной 7 ноября 2019 г., предварительной заявки США № 63/004290, поданной 2 апреля 2020 г., предварительной заявки США № 63/001016, поданной 27 марта 2020 г., предварительной заявки США № 63/004301, поданной 2 апреля 2020 г., и предварительной заявки США № 63/004319, поданной 2 апреля 2020 г.

### Область изобретения

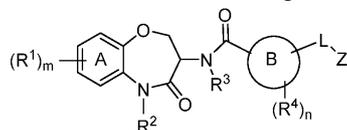
Настоящее раскрытие касается соединений и способов получения и применения соединений, например, для ингибирования киназы, взаимодействующего с рецептором белка-1 ("RIP1") и для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1.

### Уровень техники

Киназа, взаимодействующего с рецептором белка-1, (обозначаемая в данном документе как "RIP1") принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных и представляет собой серин/треониную протеинкиназу, участвующую в передаче сигналов врожденного иммунитета. RIP1 играет центральную роль в регуляции передачи клеточных сигналов, и его роль в запрограммированной гибели клеток была связана с различными воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника, псориаз и другие заболевания и/или состояния, связанные с воспалением и/или некроптозом клеток.

### Сущность изобретения

Раскрытые соединения в соответствии с настоящим изобретением могут иметь формулу I



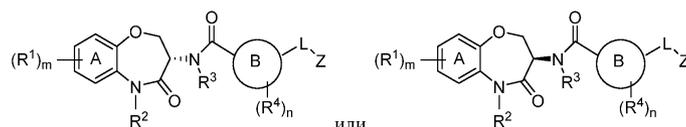
Формула I,

или представлять их фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер. Что касается формулы 1, кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет по меньшей мере один атом в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод; L представляет собой гетероатом или R<sup>a</sup>, при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D; Z представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую группу, включая циклоалифатическую группу, или арил; каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой галоген, -C≡CH или -линкер-R<sup>6</sup> группу, где линкер представляет собой связь или R<sup>a</sup> при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D, и R<sup>6</sup> представляет собой гетероцикл, R<sup>b</sup>, -C(R<sup>f</sup>)<sub>3</sub> или -C(R<sup>f</sup>)=C(R<sup>f</sup>)<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> представляет собой R<sup>a</sup>; R<sup>3</sup> представляет собой R<sup>a</sup>; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой R<sup>e</sup>; R<sup>a</sup> представляет независимо для каждого случая H или D, для вариантов осуществления, за исключением, где L представляет собой R<sup>a</sup>, C<sub>1-10</sub>алифатическую группу, C<sub>1-10</sub>галогеналифатическую группу, C<sub>1-10</sub>гетероалифатическую группу, C<sub>5-10</sub>арил, C<sub>3-6</sub>циклоалифатическую группу, или C<sub>3-6</sub>гетероциклоалифатическую группу; R<sup>b</sup> независимо для каждого случая представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup> R<sup>d</sup>, -Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup>, -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -OC(O)C<sub>1-10</sub>алкил, замещенный одним или двумя NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, карбоксилатом или их комбинацией, и, необязательно, дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH<sub>2</sub>; R<sup>c</sup> независимо представляет собой в каждом случае C<sub>1-10</sub>алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub>алкенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>2-10</sub>алкинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>, или C<sub>5-10</sub>ароматическую группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; R<sup>d</sup> независимо для каждого случая представляет собой H; C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R<sup>e</sup> или C<sub>3-9</sub>гетероциклоалкилом; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>3-6</sub>гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; C<sub>5-10</sub>арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 R<sup>b</sup>; C<sub>5-10</sub>гетероарил, необязательно с 1, 2 или 3 R<sup>e</sup>; или две группы R<sup>d</sup> вместе со связанным с ними атомом азота образуют C<sub>3-9</sub>гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним или более R<sup>e</sup>, или гетероарил C<sub>5-10</sub>, необязательно один или более R<sup>e</sup>; R<sup>e</sup> независимо для каждого случая представляет собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>5-10</sub>гетероарил или -OR<sup>a</sup>; и R<sup>f</sup> представляет собой независимо в каждом случае алкил-фосфат, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> или R<sup>c</sup>, или две группы R<sup>f</sup> вместе с атомом углерода, связанные с ним, образуют C<sub>2-6</sub>алкенильную группу, C<sub>3-6</sub>циклоалкильную группу, необязательно замещенную одним или более R<sup>e</sup> или C<sub>3-10</sub>гетероциклоалкилом, необязательно одним или более R<sup>e</sup> или ацилом; m равен 1, 2, 3 или 4; и n равен 0, 1 или 2.

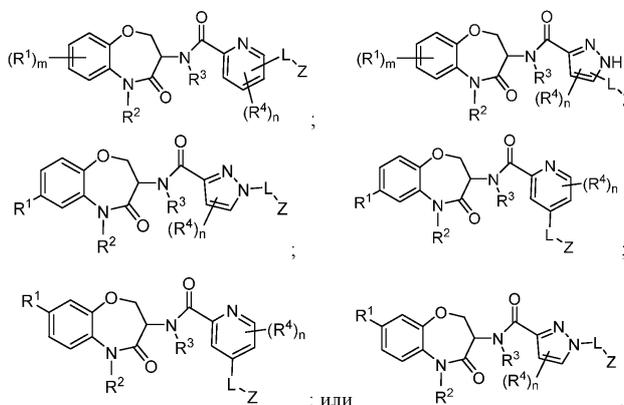
Для некоторых вариантов осуществления соединение не представляет собой: I-56-(S)-i-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид; I-64-(S)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид; I-68-(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-(метил-d3)бут-1-ин-1-ил-4,4-d3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид; I-72-(S)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид; или I-77-(S)-1-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-

ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид. В определенных других вариантах осуществления соединение не является соединением от I-1 до I-97 или от I-187 до I-189.

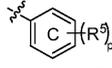
В определенных вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиразолил или пиридилил. Например, когда кольцо В представляет собой пиразолил или пиридилил, L может представлять собой гетероатом или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; Z может представлять собой C<sub>1-10</sub>алифатическую группу или арил; каждый R<sup>1</sup> может представлять собой гетероцикллил или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; R<sup>2</sup> может представлять собой H или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; R<sup>3</sup> может быть H или C<sub>1-10</sub>алифатическим; каждый R<sup>4</sup> независимо может представлять собой галоген или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; m может быть равен 1, 2, 3 или 4 и n может быть равен 0, 1 или 2. Среднему специалисту будет понятно, что соединения всех стереоизомеров включены в формулу 1, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, имеющие формулу



Что касается конкретных иллюстративных вариантов осуществления раскрытых соединений типа пиридина и пиразола, такие соединения могут иметь формулу, указанную ниже, включая любые и все их стереоизомеры



Что касается каждой из предшествующих общих формул, конкретные соединения имеют R<sup>2</sup> и/или R<sup>3</sup> в виде H или C<sub>1-6</sub>алкила, такого как метил; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген или C<sub>1-6</sub>алкил, такой как хлор, фтор или метил; n равен 0, 1 или 2; L представляет собой гетероатом, такой как кислород, или C<sub>1-10</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>алкил, такой как -CH<sub>2</sub>-; и Z представляет собой арил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил.

Для конкретных соединений Z представляет собой , где каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой R<sup>6</sup> и p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5. Например, каждый R<sup>5</sup> независимо может представлять собой галоген или C<sub>1-6</sub>алкил, такой как фтор или метил. Z также может представлять собой C<sub>1-6</sub>алкил, такой как метил; или циклоалкил, такой как циклобутил или циклопентил. Для определенных вариантов реализации фрагмент -L-Z представляет собой фенокси, 4-фторфенокси, 3-фторфенокси, 2-фторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 4-фторбензил, 2,6-диметилфенокси, циклобутилокси, циклопентилокси, метокси, 4-метилфенокси или бензил.

Для конкретных соединений каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой гетероцикллил, незамещенный алифатический C<sub>1-10</sub> или алифатический C<sub>1-10</sub>, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из -ОН, галогена, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, гетероцикла, amino, алкокси, фосфата, циклоалкила, алкенила, -OC(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкил)-амино, -OC(O)R<sup>8</sup>; или -OC(O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. Заместитель -OC(O)-R<sup>8</sup> может быть получен из аминокислоты, особенно природной аминокислоты, где -OC(O)- фрагмент -OC(O)-R<sup>8</sup> соответствует кислотному фрагменту аминокислоты и R<sup>8</sup> содержит -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> или азотсодержащий неароматический гетероцикллил, где R<sup>10</sup> представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты. R<sup>1</sup> также может представлять собой C<sub>1-10</sub>алкин или замещенный алкин, такой как алкин, замещенный гидроксилом, оксетанилом, азетидинилом, пиридилином, пирролидинилом, пиперидинилом, тетрагидропиранилом или фосфатом. R<sup>1</sup> также может представлять собой 8-12-членный спирогетероцикллил.

Примеры раскрытых соединений включают соединения от I-98 до I-211 и от II-1 до II-61, включая пиколинамидные соединения от I-98 до I-174, I-177 и от I-190 до I-211; и соединения пиразола I-175 и от I-178 до I-184.

Раскрытые варианты осуществления также включают фармацевтические композиции, содержащие раскрытые соединения. Такие композиции могут дополнительно содержать вспомогательное вещество,

дополнительное терапевтическое средство или их комбинации.

Способ может включать введение субъекту раскрытого соединения или соединений или композиции, содержащей раскрытые соединения или соединения, например, для лечения заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь или у него могут подозревать наличие или развитие заболевания, такого как заболевание, вовлекающее киназу рецептор-взаимодействующего протеина-1 (RIP1). Примеры заболеваний, которые можно лечить в соответствии с данным вариантом осуществления способа, включают заболевания или расстройства, связанные с воспалением, некроптозом или тем и другим. В некоторых вариантах осуществления заболевания, которые необходимо лечить соединениями по настоящему изобретению, представляют собой воспалительные или иммунорегуляторные нарушения, включая аутоиммунные и пролиферативные нарушения. Иллюстративные примеры заболеваний раскрыты в данном документе.

Вышеупомянутые и другие цели и признаки настоящего раскрытия станут более очевидными из следующего подробного описания.

### Подробное описание сущности изобретения

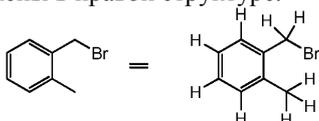
#### I. Обзор терминов

Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего раскрытия и для руководства специалистами в данной области техники при практическом применении настоящего раскрытия. Формы единственного числа включают эквиваленты во множественном числе, если контекст явно не указывает иное. Термин "или" относится к одному элементу из указанных альтернативных элементов или комбинации двух или более элементов, если в контексте явно не указано иное. Используемый в данном документе термин "содержит" означает "включает". Таким образом, "содержащий А или В" означает "включающий А, В или А и В" без исключения дополнительных элементов.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, молекулярные массы, проценты, температуры, время и т.д., используемые в описании или формуле изобретения, следует понимать как измененные термином "около". Соответственно, если явно или неявно не указано иное, указанные численные параметры являются приблизительными, которые могут зависеть от искомых желаемых свойств и/или пределов обнаружения при стандартных условиях/методах испытаний. При прямом и явном отличии вариантов осуществления от обсуждаемого предшествующего уровня техники номера вариантов осуществления не являются приблизительными, если слово "около" не указано явно.

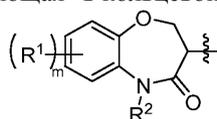
Если не объяснено иначе, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в данной области техники, к которому относится настоящее раскрытие. Несмотря на то, что при реализации или исследовании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, схожие или эквивалентные тем, что описаны в данном документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Когда изображаются или описываются химические структуры, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода включают водород, так что каждый углерод соответствует валентности, равной четырем. Например, в структуре в левой части схемы ниже подразумевается девять атомов водорода. Девять атомов водорода изображены в правой структуре.



Иногда конкретный атом в структуре описывается в текстовой формуле как имеющий водород или атомы водорода, например -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Специалисту в данной области будет понятно, что вышеупомянутые методы описания являются обычными в области химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

Если группа R изображена как "плавающая" в кольцевой системе, как, например, с R<sup>1</sup> в группе:



тогда, если не указано иное, заместитель R (например, R<sup>1</sup> выше) может располагаться на любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего связь с "~~~~" до тех пор, пока образуется стабильная структура.

Когда группа R изображена как существующая в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, как, например, в формуле



где в этом примере y может быть больше, чем один, предполагая, что каждый заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или явно определенный водород в кольце; тогда, если не ука-

зано иное, два R могут находиться на одном и том же углероде. Простым примером является такой, когда R представляет собой метильную группу. Изображенная структура может существовать в виде геминального диметила на углероде изображенного кольца ("кольцевой" углерод). В другом примере два R на одном и том же углероде, включая тот же самый углерод, могут быть включены в кольцо, таким образом создавая структуру спироциклического кольца ("спироциклильная" группа).

Используемый в данном документе термин "замещенный" относится ко всем последующим модификаторам в термине, например, в термине "замещенный арил<sub>C1-8</sub>алкил" замещение может происходить в "C<sub>1-8</sub>алкильной" части, "арильной" части или обеих частях арил<sub>C1-8</sub>алкильной группы.

"Замещенный", когда он используется для модификации определенной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один и, возможно, два или более атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены одинаковыми или разными группами-заместителями, как определено ниже. В конкретном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть замещены или незамещены, если прямо не определено как "незамещенный" или "замещенный". Соответственно, любая из указанных в данном документе групп может быть незамещенной или замещенной, если контекст не указывает иное или конкретная структурная формула не исключает замещения. В конкретных вариантах осуществления заместитель может быть или не быть явно определен как замещенный, но все же предполагается, что он необязательно замещен. Например, "алифатический" или "циклический" фрагмент может быть незамещенной или замещенной, но "незамещенная алифатическая" или "незамещенная циклическая" не замещена.

"Заместители" или "группы заместителей" для замещения одного или более атомов водорода на насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте могут представлять собой, если не указано иное, -R<sup>60</sup>, галоген, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, галогеналкил, пергалогеналкил, -CN, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)OM<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -C(NR<sup>70</sup>)(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> и -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>60</sup> представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую, гетероалифатическую или циклоалифатическую группу, обычно C<sub>1-6</sub>алифатическую группу, более типично C<sub>1-6</sub>алкил, где R<sup>60</sup> необязательно может быть замещен; каждый R<sup>70</sup> независимо для каждого случая представляет собой водород или R<sup>60</sup>; каждый R<sup>80</sup> независимо для каждого случая представляет собой R<sup>70</sup> или, альтернативно, две группы R<sup>80</sup> вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3-7-членную гетероциклоалифатическую группу, которая необязательно содержит 1-4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N необязательно имеет замещение R<sup>70</sup>, такое как замещение H или C<sub>1-3</sub>-алкилом; и каждый M<sup>+</sup> представляет собой противоион с чистым единичным положительным зарядом. Каждый M<sup>+</sup> независимо для каждого случая представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; ион аммония, такой как <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>; ион протонированной аминокислоты, такой как ион лизина или ион аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> или [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> (нижний индекс "0,5" означает, например, что один из противоионов для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов могут являться ионизированной формой соединения по данному изобретению, а другой типичный противоион, такой как хлорид, или два ионизированных соединения могут служить противоионами для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов, или дважды ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub> включает -NH<sub>2</sub>, -NH-алкил, -NH-пирролидин-3-ил, N-пирролидинил, N-пиперазинил, 4N-метил-пиперазин-1-ил, N-морфолинил и тому подобное. Любые два атома водорода на одном углероде также могут быть заменены, например, на =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub> или =S.

Группы заместителей для замены атомов водорода на ненасыщенных атомах углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, представляют собой, если не указано иное, -R<sup>60</sup>, галоген, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, пергалогеналкил, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> и -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> и M<sup>+</sup> определены ранее. В независимом варианте осуществления изобретения заместители не представляют собой -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup> или -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>.

Группы заместителей для замены атома водорода на атомах азота в группах, содержащих такие атомы азота, представляют собой, если не указано иное, -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, пергалогеналкил, -CN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sup>2+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)(OR<sup>70</sup>), -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup> и -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>, где R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup> и M<sup>+</sup> являются такими, как определено ранее.

В одном варианте осуществления замещенная группа имеет по меньшей мере один заместитель вплоть до количества заместителей, возможного для конкретного фрагмента, такого как 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, вложенность таких замещенных заместителей ограничена тремя, что предотвращает образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, содержащем первую группу, которая является заместителем второй группы, которая сама является заместителем третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, содержащей -(арил-1)-(арил-2)-(арил-3), арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не являются замещенными.

Любая группа или фрагмент, определенные в данном документе, могут быть связаны с любой другой частью раскрытой структуры, такой как исходная или основная структура, как будет понятно специалисту в данной области техники, например, путем рассмотрения правил валентности, сравнения с иллюстративными видами и/или с учетом функциональности, если связь группы или фрагмента с другой частью структуры прямо не указана или не подразумевается контекстом.

"Ацил" относится к группе  $-C(O)R$ , где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

Иллюстративные примеры ацильных групп включают, но не ограничиваются ими,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)$ алкил,  $-C(O)C_1-C_6$ -алкил,  $-C(O)C_1-C_6$ -галогеналкил,  $-C(O)$ циклоалкил,  $-C(O)$ алкенил,  $-C(O)$ циклоалкенил,  $-C(O)$ арил,  $-C(O)$ гетероарил или  $-C(O)$ гетероциклил. Конкретные примеры включают  $-C(O)H$ ,  $-C(O)Me$ ,  $-C(O)Et$  или  $-C(O)$ циклопропил.

"Алифатический" относится к группе или фрагменту, в основном основанному на углеводородах. Алифатическая группа или фрагмент могут быть ациклическими, включая алкильные, алкенильные или алкинильные группы (а также алкиленовые, алкениленовые или алкиниленовые группы), их циклическими вариантами, такими как циклоалифатические группы или фрагменты, включая циклоалкил, циклоалкенил или циклоалкинил, и дополнительно включая компоновки с прямой и разветвленной цепью, а также все стереоизомеры и изомеры положения. Если специально не указано иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода ( $C_{1-25}$ ); например, от одного до пятнадцати ( $C_{1-15}$ ), от одного до десяти ( $C_{1-10}$ ), от одного до шести ( $C_{1-6}$ ) или от одного до четырех атомов углерода ( $C_{1-4}$ ) для ациклической алифатической группы или фрагмента, или от трех до пятнадцати ( $C_{3-15}$ ), от трех до десяти ( $C_{3-10}$ ), от трех до шести ( $C_{3-6}$ ) или от трех до четырех ( $C_{3-4}$ ) атомов углерода для циклоалифатической группы или фрагмента. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если прямо не указано как "незамещенная алифатическая группа" или "замещенная алифатическая группа". Алифатическая группа может быть замещена одним или более заместителями (до двух заместителей на каждый углерод метилена в алифатической цепи, или до одного заместителя на каждый углерод двойной связи  $C=C$  в алифатической цепи, или до одного заместителя для атома углерода концевой метиновой группы).

"Низшая алифатическая группа" относится к алифатической группе, содержащей от одного до десяти атомов углерода ( $C_{1-10}$ ), например, от одного до шести ( $C_{1-6}$ ) или от одного до четырех ( $C_{1-4}$ ) атомов углерода; или от трех до десяти ( $C_{3-10}$ ), например, от трех до шести ( $C_{3-6}$ ) атомов углерода для нижней циклоалифатической группы.

"Алкокси" относится к группе  $-OR$ , где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. В некоторых примерах R представляет собой  $C_{1-6}$ алкильную группу или  $C_{3-6}$ циклоалкильную группу. Метокси ( $-OCH_3$ ) и этокси ( $-OCH_2CH_3$ ) являются иллюстративными примерами алкоксигрупп. В замещенном алкокси R представляет собой замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которых в раскрытых в настоящее время соединениях включают галогеналкоксигруппы, такие как  $-OCF_2H$ .

"Алкоксиалкил" относится к группе  $-алкил-OR$ , где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу;  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$  представляет собой иллюстративную алкоксиалкильную группу.

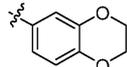
"Алкил" относится к насыщенной алифатической гидрокарбильной группе, имеющей от 1 до по меньшей мере 25 ( $C_{1-25}$ ) атомов углерода, более типично от 1 до 10 ( $C_{1-10}$ ) атомов углерода, например, от 1 до 6 ( $C_{1-6}$ ) атомов углерода. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Данный термин включает в себя, в качестве примера, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил ( $CH_3$ ), этил ( $-CH_2CH_3$ ), н-пропил ( $-CH_2CH_2CH_3$ ), изопропил ( $-CH(CH_3)_2$ ), н-бутил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), изобутил ( $-CH_2CH_2(CH_3)_2$ ), втор-бутил ( $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ ), трет-бутил ( $-C(CH_3)_3$ ), н-пентил ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) и неопентил ( $-CH_2C(CH_3)_3$ ).

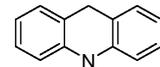
"Амино" относится к группе  $-NH_2$ ,  $-NHR$  или  $-NRR$ , где каждый R независимо выбран из H, алифатической, гетероалифатической, ароматической группы, включая как арил, так и гетероарил, или гетероциклоалифатической группы, или две группы R вместе с атомом азота, присоединенным к ним, образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают кольца, в которых две группы R вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо  $-(CH_2)_{2-5}-$ , необязательно прерываемое одной или двумя группами гетероатомов, такими как  $-O-$  или  $-N(R^g)$ , такие как в

группах,  и , где R<sup>8</sup> представляет собой R<sup>70</sup>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup> или -C(O)N(R<sup>80</sup>)<sub>2</sub>.

"Амид" относится к группе -N(R)ацил, где R представляет собой водород, гетероалифатическую или алифатическую группу, такую как алкил, в частности C<sub>1-6</sub>-алкил.

"Ароматический" относится к циклической сопряженной группе или группе, состоящей, если не указано иное, из 5-15 атомов в кольце, имеющей одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пиразолопиридинил), то есть по меньшей мере одно кольцо и необязательно несколько конденсированных колец, имеют непрерывную делокализованную π-электронную систему. Обычно количество π-электронов вне плоскости соответствует правилу Хюккеля (4n+2). Точка присоединения к исходной структуре обычно осуществляется через ароматическую часть конденсированной кольцевой системы.

Например, . Однако в определенных примерах контекст или прямое раскрытие могут указывать на то, что точка присоединения проходит через неароматическую часть конденсированной коль-

цевой системы. Например, . Ароматическая группа или фрагмент могут содержать только атомы углерода в кольце, например, в арильной группе или фрагменте, или они могут содержать один или более атомов углерода в кольце и один или более гетероатомов в кольце, содержащих неподеленную пару электронов (например, S, O, N, P или Si), например, в гетероарильной группе или фрагменте. Если не указано иное, ароматическая группа может быть замещенной или незамещенной.

"Арил" относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей, если не указано иное, от 6 до 15 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, бензодиоксол и т.п.). Если какая-либо часть ароматического кольца содержит гетероатом, группа является гетероарильной, а не арильной. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

"Аралифатический" относится к арильной группе, присоединенной к исходному компоненту через алифатический фрагмент. Аралифатические группы включают аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

"Карбоксил" относится к -CO<sub>2</sub>H.

"Карбоксами́д" относится к -C(O)амино.

"Карбоксильный эфир" или "карбоксиэфир" относится к группе -C(O)OR, где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

"Карбоксилат" относится к -C(O)O<sup>-</sup> или ее соли.

"Циано" относится к группе -CN.

"Циклоалифатическая" относится к циклической алифатической группе, имеющей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, например, в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе кольцо или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре проходит через алифатическую часть системы нескольких колец. Циклоалифатические включают насыщенные и ненасыщенные системы, включая циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Циклоалифатическая группа может содержать от трех до двадцати пяти атомов углерода; например, от трех до пятнадцати, от трех до десяти или от трех до шести атомов углерода. Если не указано иное, циклоалифатическая группа может быть замещенной или незамещенной. Примеры циклоалифатических групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил или циклогексенил.

"Галоген", "галогенид" относится к фтору, хлору, бром или иоду.

"Галогеналкил" относится к алкильной части, замещенной одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных фрагментов включают -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub> и -CF<sub>3</sub>.

"Гетероалифатический" относится к алифатическому соединению или группе, имеющей по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода, то есть по меньшей мере один атом углерода из алифатического соединения или группы, содержащей по меньшей мере два атома углерода, заменен атомом, имеющим по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, обычно азот, кислород, фосфор, кремний или серу. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными и/или ациклическими или циклическими, такими как гетероциклоалифатическая группа.

"Гетероарил" относится к ароматической группе или фрагменту, имеющему, если не указано иное, от 5 до 15 атомов в кольце, содержащем по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как N, S, O, P или Si. Гетероарильная группа или фрагмент может содержать одно

кольцо (например, пиридинил, пиримидинил или пиразолил) или несколько конденсированных колец (например, индолил, бензопиразолил или пиразолопиридинил). Гетероарильные группы или фрагменты могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, гетероарильная группа или фрагмент могут быть замещены или незамещены.

"Гетероциклил", "гетероцикло" и "гетероцикл" относятся как к ароматическим, так и к неароматическим кольцевым системам и, более конкретно, относятся к стабильному кольцевому фрагменту, состоящему из трех-пятнадцати членов, содержащему по меньшей мере один атом углерода и, как правило, несколько атомов углерода, и по меньшей мере один, например, от одного до пяти гетероатомов. Гетероатом(ы) может представлять собой атом(ы) азота, фосфора, кислорода, кремния или серы. Гетероциклическая часть может быть моноциклической или может содержать несколько колец, например, в бициклической или трициклической системе колец, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой кольцевой фрагмент из множества колец может включать конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; и любые атомы азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклическом фрагменте могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно те, которые определены как кольцеобразные ароматические азоты, включают их соответствующую форму N-оксида, хотя это не определено явно как таковое в конкретном примере. Таким образом, для соединения, имеющего, например, пиридинильное кольцо, соответствующий пиридинил-N-оксид включен в качестве другого соединения по настоящему изобретению, если это прямо не исключено или исключено контекстом. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероцикл включает гетероарильные фрагменты, а также гетероалициклический или гетероциклоалифатический фрагменты, которые представляют собой гетероциклические кольца, которые являются частично или полностью насыщенными. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазоил, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, хинолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразолил, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолинил дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолинил, оксазолидинил, триазолил, изоксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолинил, тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиadiaзолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклопентан, диазапан, диазепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиелилил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

"Гидроксил" относится к группе -ОН.

"Нитро" относится к группе -NO<sub>2</sub>.

"Фосфат" относится к группе -P(O)(OR')<sub>2</sub>, где каждый -OR' независимо представляет собой -ОН; -О-алифатическую, такую как -О-алкил или -О-циклоалкил; -О-ароматическую, включая как -О-арил, так и -О-гетероарил; -О-аралкил; или -OR' представляет собой -O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, где M<sup>+</sup> представляет собой противоион с одним положительным зарядом. Каждый M<sup>+</sup> может представлять собой ион щелочного металла, такой как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; ион аммония, такой как <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub>, где R'' представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> или [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>. Фосфонооксиалкил относится к группе -алкил-фосфат, такой как, например, -CH<sub>2</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>, или его соли, такой как -CH<sub>2</sub>OP(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, и ((диалкоксифосфорил)окси)алкил относится к диалкиловому эфиру фосфонооксиалкильной группы, такой как, например, -CH<sub>2</sub>OP(O)(O-трет-бутил)<sub>2</sub>.

"Фосфонат" относится к группе -P(O)(OR')<sub>2</sub>, где каждый -OR' независимо представляет собой -ОН; -О-алифатические, такие как -О-алкил или -О-циклоалкил; -О-ароматическую группу, включая как -О-арил, так и -О-гетероарил; или -О-аралкил; или -OR' представляет собой -O<sup>+</sup>M<sup>+</sup>, а M<sup>+</sup> представляет собой противоион с единственным положительным зарядом. Каждый M<sup>+</sup> представляет собой положительно заряженный противоион и может представлять собой, например, ион щелочного металла, такого как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>; ион аммония, такой как <sup>+</sup>N(R'')<sub>4</sub>, где R'' представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub> или [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0,5</sub>. Фосфоноалкил относится к группе -алкилфосфонат, такой как, например, -CH<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub>, или -CH<sub>2</sub>P(O)(O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, и ((диалкоксифосфорил)алкил) относится к диалкиловому эфиру фосфоноалкильной группы, такой как, например, -CH<sub>2</sub>P(O)(O-трет-бутил)<sub>2</sub>.

"Пациент" или "субъект" в целом могут относиться к любому живому существу, но чаще относятся к млекопитающим и другим животным, в частности к людям. Таким образом, раскрытые способы применимы как в терапии человека, так и в ветеринарии.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к веществу, отличному от активного ингре-

диента, которое включено в композицию, содержащую активный ингредиент. Используемый в данном документе эксципиент может быть включен в частицы фармацевтической композиции или может быть физически смешан с частицами фармацевтической композиции. Вспомогательное вещество можно использовать, например, для разбавления активного агента и/или для изменения свойств фармацевтической композиции. Вспомогательные вещества могут включать, но не ограничиваются ими, антиадгезивы, связующие вещества, покрытия, энтеросолюбильные покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, скользящие вещества, сорбенты, консерванты, носители или наполнители.

Вспомогательные вещества могут представлять собой крахмалы и модифицированные крахмалы, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахаридаы, полисахаридаы и сахарные спирты, белок, синтетические полимеры, сшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или консерванты. Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, растительный стеарин, сахарозу, лактозу, крахмалы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (также известный как витамин Е TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, крахмалгликолят натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

"Адьювант" представляет собой компонент, модифицирующий действие других агентов, обычно активного ингредиента. Адьюванты часто представляют собой фармакологические и/или иммунологические агенты. Адьювант может модифицировать действие активного ингредиента за счет усиления иммунного ответа. Адьювант может также действовать как стабилизирующий агент для препарата. Примеры адьювантов включают, но не ограничиваются ими, гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, убитые бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адьюванты, такие как полный адьювант Фрейнда или неполный адьювант Фрейнда.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к вспомогательному веществу, которое представляет собой носитель или несущую среду, например суспензионная добавка, солюбилизующая добавка или аэрозольная добавка. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Филадельфия, Пенсильвания, 21<sup>е</sup> издание (2005 г.), включенное в данный документ посредством ссылки, описывает иллюстративные примеры композиций и составы, подходящие для фармацевтической доставки одной или более терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов.

В общем, природа носителя будет зависеть от конкретного используемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно содержат жидкости для инъекций, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые жидкости, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные растворы солей, водный раствор декстрозы, глицерин и т.п. в качестве носителя. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы быть подходящим для введения субъекту (например, путем парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям вводимые фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты и рН-буферные агенты и т.п., например, ацетат натрия или монолаурат сорбитана.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые являются производными различных органических и неорганических противоионов, известных специалистам в данной области, и включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т.п.; и когда молекула содержит основную функциональность, соли органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т.п. "Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот" представляют собой подмножество "фармацевтически приемлемых солей", которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований при образовании кислотными партнерами. В частности, раскрытые соединения образуют соли с различными фармацевтически приемлемыми кислотами, включая, без ограничения, неорганические кислоты, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., а также органические кислоты, такие как аминокислоты, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изетионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксиная кислота и т.п. "Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований" представляют собой подмножество "фармацевтически приемлемых солей", полученных из неорганических оснований, таких как соли на-

трия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Примерами солей являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т.п. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин. (См., например, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19, который включен в данный документ посредством ссылки.) В конкретных раскрытых вариантах осуществления соединения могут представлять собой формиатную, трифторацетатную, гидрохлоридную или натриевую соль.

"Эффективное количество" по отношению к соединению или фармацевтической композиции относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, достаточной для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В конкретных вариантах осуществления "эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для ингибирования RIP1; чтобы вызвать желаемый биологический или медицинский ответ в ткани, системе, субъекте или пациенте; для лечения определенного расстройства или заболевания; для улучшения или устранения одного или более его симптомов; и/или для предотвращения возникновения заболевания или расстройства. Количество соединения, которое составляет "эффективное количество", может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, состояния заболевания и его тяжести, размера, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т.п. будет понятно специалисту в данной области техники.

"Пролекарство" относится к соединениям, которые превращаются *in vivo* с получением биологически активного соединения или соединения, более биологически активного, чем исходное соединение. Превращение *in vivo* может происходить, например, путем гидролиза или ферментативного превращения. Обычные примеры фрагментов пролекарства включают, но не ограничиваются ими, сложноэфирные и амидные формы соединения, имеющего активную форму, несущую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений по данному описанию включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры фосфатных групп и карбоновых кислот, такие как алифатические сложные эфиры, в частности алкиловые сложные эфиры (например, C<sub>1-6</sub>алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты пролекарства включают сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OR')<sub>2</sub> или его соль, где R' представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкиловые эфиры и арилалкиловые эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламины (например, содержащие от одного до около шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных примеров вариантов соединений согласно настоящему раскрытию могут быть получены в соответствии с обычными способами. Подробное обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi и V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," том 14 A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward V. Roche, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ посредством ссылки для всех целей.

"Сольват" относится к комплексу, образованному комбинацией молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органический растворитель, неорганический растворитель или их смесь. Примеры растворителей включают, но не ограничиваются ими, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалифатические амиды, такие как N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; вода; и их комбинации. Описанные в данном документе соединения могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах при сочетании с растворителями, фармацевтически приемлемыми или нет, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, раскрытых в данном документе, входят в объем раскрытых в данном документе вариантов осуществления.

"Сульфаниламид" относится к группе или фрагменту -SO<sub>2</sub> амино или -N(R)сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

"Сульфанил" относится к группе или -SH, -S-алифатической, -S-гетероалифатической, -S-ароматической (включая как -S-арил, так и -S-гетероарил) группе.

"Сульфинил" относится к группе или фрагменту -S(O)H, -S(O)алифатической, -S(O)гетероалифатической или -S(O)ароматической (включая как -S(O)арил, так и -S(O)гетероарил) группе.

"Сульфони́л" относится к группе: -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>алифатической, -SO<sub>2</sub>гетероалифатической, -SO<sub>2</sub>ароматической (включая как -SO<sub>2</sub>арил, так и -SO<sub>2</sub>гетероарил) группе.

"Лечащий" или "лечение", как используется в данном документе, относится к лечению интересующего заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности человека, страдающего интересующим заболеванием или состоянием, и включает в качестве примера, но без ограничения:

(i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности, когда такой пациент или субъект предрасположен к состоянию, но у него еще не было диагностировано его наличие;

(ii) ингибирование заболевания или состояния, например прекращение или замедление его развития;

(iii) облегчение заболевания или состояния, например, вызывая ослабление симптома или регрессию заболевания или состояния или его симптома; или

(iv) стабилизацию заболевания или состояния.

Используемые в данном документе термины "заболевание" и "состояние" могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться тем, что конкретное заболевание или состояние может не иметь известного возбудителя (так что этиология еще не определена) и, следовательно, не может быть определено болезнью, но только как нежелательное состояние или синдром, когда клиницисты идентифицируют более или менее специфический набор симптомов.

Приведенные выше определения и следующие общие формулы не предназначены для включения недопустимых моделей замещения (например, метил, замещенный 5 группами фтора). Такие недопустимые схемы замещения легко распознаются средним специалистом в данной области техники.

Среднему специалисту в данной области понятно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые раскрытые соединения могут включать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры с двойной связью (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси, такие как рацемические смеси. В качестве другого примера некоторые описанные соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кетоформу и их смеси. Поскольку различные названия соединений, формулы и чертежи соединений в описании и формуле изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, специалисту в данной области техники будет понятно, что раскрытые соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в данном документе, а также смеси данных различных изомерных форм. Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, могут быть разделены для получения каждого отдельного энантиомера и/или стереоизомера с использованием методов, известных специалистам в данной области, особенно с учетом настоящего изобретения. В случаях ограниченного вращения, например, вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т.п., также возможны атропоизомеры, которые также конкретно включены в состав соединений по данному изобретению.

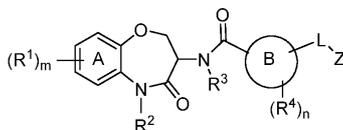
В любых вариантах осуществления любой или все атомы водорода, присутствующие в соединении, или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть заменены дейтерием или тритием. Таким образом, алкил включает в себя дейтерированные алкилы, в которых от одного до максимального числа присутствующих атомов водорода может быть заменены дейтерием. Например, этил относится как к  $C_2H_5$  или  $C_2H_5$ , где от 1 до 5 атомов водорода заменены дейтерием, например, в  $C_2D_xH_{5-x}$ .

## II. RIP1-активные соединения и фармацевтические композиции, содержащие RIP1-активные соединения

### A. Соединения

В настоящем документе раскрыты соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые пригодны для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой селективные ингибиторы киназ. Например, типичные соединения способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3 или как RIP2, так и RIP3.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеет структуру согласно формуле I



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области будет понятно, что соединения формулы I также включают стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или их пролекарства, если не указано иное. Что касается формулы I, кольцо B представляет собой гете-

роарил, такой как 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет по меньшей мере один атом азота в кольце и, возможно, один, два или три атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления кольцо В не включает три атома азота в кольце и кольцо В не представляет собой триазол, триазин или гетероарил, содержащий атом кислорода или серы в кольце, такой как оксазол, тиазол или изоксазол. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиразолил, а в других конкретных вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиридинил.

Каждый  $R^1$  независимо может представлять собой галоген,  $-C\equiv CH$  или группа -линкер- $R^6$ , где линкер представляет собой связь или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D, и  $R^6$  представляет собой гетероцикл,  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$  или  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ .

$R^2$  представляет собой  $R^a$ .

$R^3$  представляет собой  $R^a$ .

Если он присутствует, каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $R^c$ .

L представляет собой гетероатом или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D.

Z, если присутствует, представляет собой арил или циклоалифатическую группу, включая циклоалкил, такой как  $C_{3-6}$ циклоалкил;

m равен 1, 2, 3 или 4 и n равен 0, 1 или 2.

Для каждого случая  $R^a$  представляет независимо H или D, для вариантов осуществления, за исключением, где L представляет собой  $R^a$ ,  $C_{1-10}$ алифатическую группу,  $C_{1-10}$ галогеналифатическую группу,  $C_{1-10}$ гетероалифатическую группу,  $C_{5-10}$ арил,  $C_{3-6}$ циклоалифатическую группу или  $C_{3-6}$ гетероциклоалифатическую группу;

$R^b$  независимо для каждого случая представляет собой  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-OR^c$ ,  $-SR^c$ ,  $-NR^dR^d$ ,  $-Si(R^a)_3$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^c$ ,  $-C(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)NR^dR^d$ ,  $-OC(O)C_{1-10}$ алкил, замещенный одним или двумя  $NR^dR^d$ , карбоксилем или их комбинацией, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом,  $-SH$ ,  $-O$ -ацилом или  $-C(O)NH_2$ .

$R^c$  независимо в каждом случае представляет собой  $C_{1-10}$ алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{2-10}$ алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{2-10}$ алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ; или  $C_{5-10}$ ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ .

$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$ алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$  или  $C_{3-9}$ гетероциклилом;  $C_{3-6}$ циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{3-6}$ гетероцикл, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ;  $C_{5-10}$ арил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^b$ ;  $C_{5-10}$ гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ; или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$ гетероцикл, который может быть замещен одним или более  $R^e$ ; или  $C_{5-10}$ гетероарил, который может быть замещен одним или более  $R^e$ .

$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{5-10}$ гетероарил или  $-OR^a$ .

И  $R^f$  представляет собой независимо в каждом случае алкил-фосфат,  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^c$ , или две группы  $R^f$  вместе с атомом углерода, связанным с ним, образуют  $C_{2-6}$ алкенильную группу,  $C_{3-6}$ циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или более  $R^e$ , или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу, которая может быть замещена одним или более  $R^e$  или ацилом.

В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение не является любым из соединений от I-1 до I-97 или от I-187 до I-189. В других вариантах осуществления соединение не представляет собой:

I-56: (S)-и-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-64: (S)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-68: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-(метил-d3)бут-1-ин-1-ил-4,4,4-d3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-72: (S)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид, или

I-77: (S)-1-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид.

В независимом варианте осуществления соединения не является ни одним из следующих:

(S)-N-(7-(4-(хлорметил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

(S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;

N-((S)-7-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-1-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

(S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

N-((3S)-7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;

(S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензилизоксазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-N-(7-(1,4-диазабицикло[3.2.2]нонан-4-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

(S)-5-бензил-N-(7-((3-хлорпропил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-  
 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-  
 ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-  
 карбоксамид;  
 (S)-N-(7-(азетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-  
 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-  
 карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-  
 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-  
 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-  
 метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-  
 карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-(2-бензил-1-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-5-  
 метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-  
 карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-  
 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;  
 (S)-5-бензил-N-(7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-  
 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид; и  
 (S)-5-бензил-N-(7-(3-фторазетидин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-  
 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид.

В некоторых вариантах осуществления формулы I кольцо В представляет собой пиридинил или пирозолил; L представляет собой гетероатом, такой как кислород, или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу, такую как C<sub>1-5</sub>алифатическая группа, включая -CH<sub>2</sub> или замещенную C<sub>1-5</sub>алифатическую группу, такую как C<sub>1-5</sub>алифатическая группа, замещенная циклоалифатическими группами, например C<sub>1-5</sub>циклоалифатическими группами, например циклопропил; Z представляет собой арил, причем в некоторых иллюстративных примерах вариантов осуществления он представляет собой фенил или замещенный фенил, или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу, включая циклоалифатическую группу, такую как циклоалкил, при этом определенных иллюстративных примерах вариантов осуществления он представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил; каждый R<sup>1</sup> представляет собой гетероцикл или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; R<sup>3</sup> представляет собой H или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой галоген или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу; m равен 1, 2, 3 или 4 и n равен 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>1</sup> независимо представляет собой гетероцикл, незамещенный C<sub>1-10</sub>алифатическую группу или C<sub>1-10</sub>алифатическую группу, замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из -ОН, галогена, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, гетероцикла, amino, алкокси, фосфата, циклоалкила, алкенила, -OC(O)NH(C<sub>1-4</sub>алкил)-амино, -OC(O)R<sup>8</sup> или -OC(O)(CHR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H. Фрагмент -OC(O)-R<sup>8</sup> может быть получен из аминокислоты, где -OC(O)- фрагмент -OC(O)-R<sup>8</sup> соответствует кислотному фрагменту аминокислоты, а R<sup>8</sup> содержит -N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub> или азотсодержащий неароматический гетероцикл, где R<sup>10</sup> представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты. И каждый R<sup>9</sup> независимо представляет собой H или -O-ацил.

Что касается фрагмента -OC(O)-R<sup>8</sup>, азотсодержащий неароматический гетероцикл может представлять собой 5- или 6-членный ненасыщенный азотсодержащий гетероцикл, например пирролидинил. Аминокислота может быть любой аминокислотой, такой как встречающаяся в природе аминокислота, и может быть аминокислотой, выбранной из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина. Специалисту в данной области будет понятно, что если аминокислота содержит один или более хиральных центров, рассматриваются все энантиомеры, диастереомеры и/или их смеси. Например, аминокислота может представлять собой L-аминокислоту, D-аминокислоту или их смесь. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. И в определенных вариантах осуществления

$-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^8$  представляет собой  $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{R}^{11}$ , , или  $-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ , где  $\text{R}^{11}$  представляет собой боковую цепь аминокислоты, и/или может представлять собой  $\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ , изопропил,

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Et}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ , , , ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})(\text{NH})\text{NH}_2$ , ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  или  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ .

Что касается  $\text{R}^1$ , по меньшей мере один  $\text{R}^1$  может представлять собой 8-12-членный спирогетероцикл или  $\text{C}_{1-10}$ алкин.  $\text{C}_{1-10}$ алкин может содержать заместители, например один или два заместителя. Одним конкретным иллюстративным примером заместителя может являться  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления один заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил или фосфат, и/или в некоторых вариантах осуществления один заместитель представляет собой  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^8$ .

В некоторых вариантах осуществления  $m$  равен 1, 2 или 3 и может быть равен 1 или 2, а в некоторых вариантах осуществления  $m$  равен 1.

$\text{R}^2$  может представлять собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, например метил.

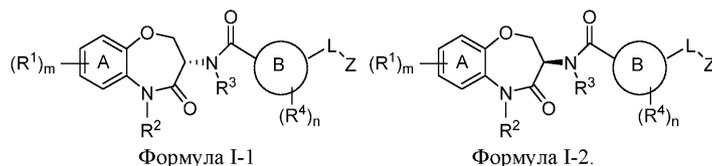
$\text{R}^3$  может представлять собой  $\text{H}$  или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, и в некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{H}$ .

Каждый  $\text{R}^4$  независимо может представлять собой галоген, такой как  $\text{F}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{Cl}$  или  $\text{I}$ , или  $\text{C}_{1-10}$ алифатическую группу, например  $\text{C}_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $\text{R}^4$  независимо представляет собой хлор, фтор или метил.

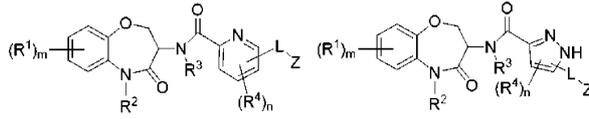
В некоторых вариантах осуществления  $n$  равен 0, а в других конкретных вариантах осуществления  $n$  равен 1.

Также в отношении формулы I,  $\text{L}$  может представлять собой гетероатом или  $\text{R}^a$ , при условии, что  $\text{R}^a$  не представляет собой  $\text{H}$  или  $\text{D}$ .  $\text{L}$  может представлять собой кислород или  $\text{C}_{1-10}$ алкил, например  $\text{C}_{1-6}$ алкил, в частности метилен ( $-\text{CH}_2-$ ).  $\text{Z}$  представляет собой  $\text{C}_{1-10}$ алифатическую группу или арил. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Z}$  представляет собой  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, например циклобутил или циклопентил, или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, например метил. В некоторых вариантах осуществления фрагмент  $-\text{L}-\text{Z}$  представляет собой фенокси, 4-фторфенокси, 3-фторфенокси, 2-фторфенокси, 2,4-дифторфенокси, 2,6-дифторфенокси, 4-фторбензил, 2,6-диметилфенокси, циклобутилокси, циклопентилокси, метокси, 4-метилфенокси или бензил.

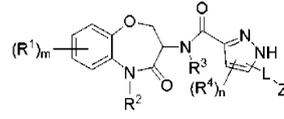
В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение может иметь структуру согласно формулам I-1 или I-2:



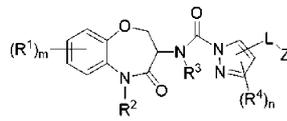
В некоторых вариантах осуществления соединения может иметь структуру согласно одной или более из следующих формул:



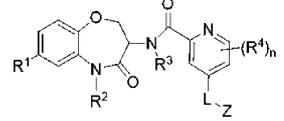
Формула I-3



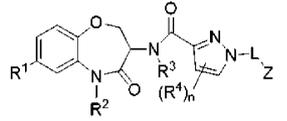
Формула I-4



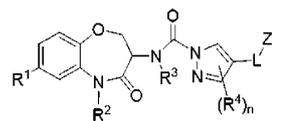
Формула I-5



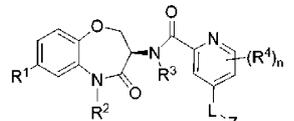
Формула I-6



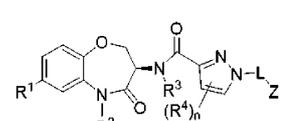
Формула I-7



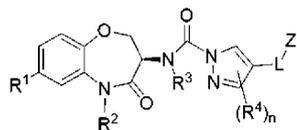
Формула I-8



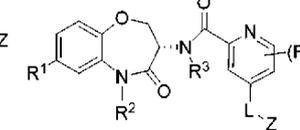
Формула I-9



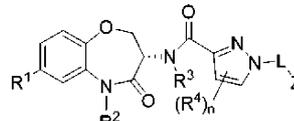
Формула I-10



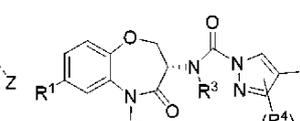
Формула I-11



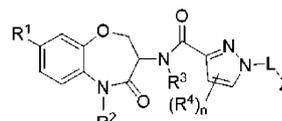
Формула I-12



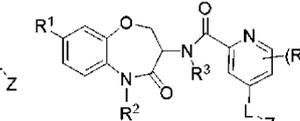
Формула I-13



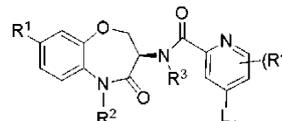
Формула I-14



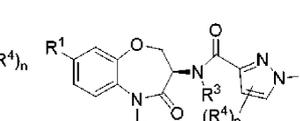
Формула I-15



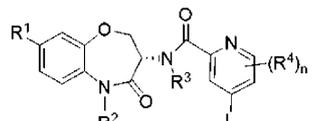
Формула I-16



Формула I-17

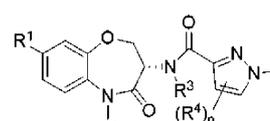


Формула I-18



Формула I-19

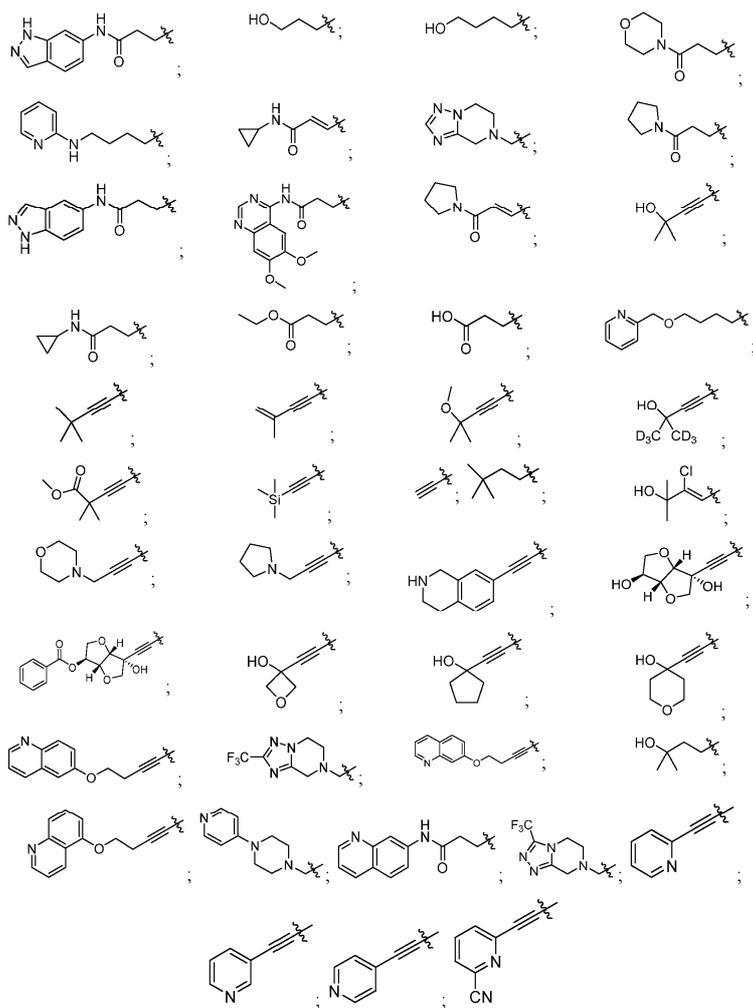
ИЛИ

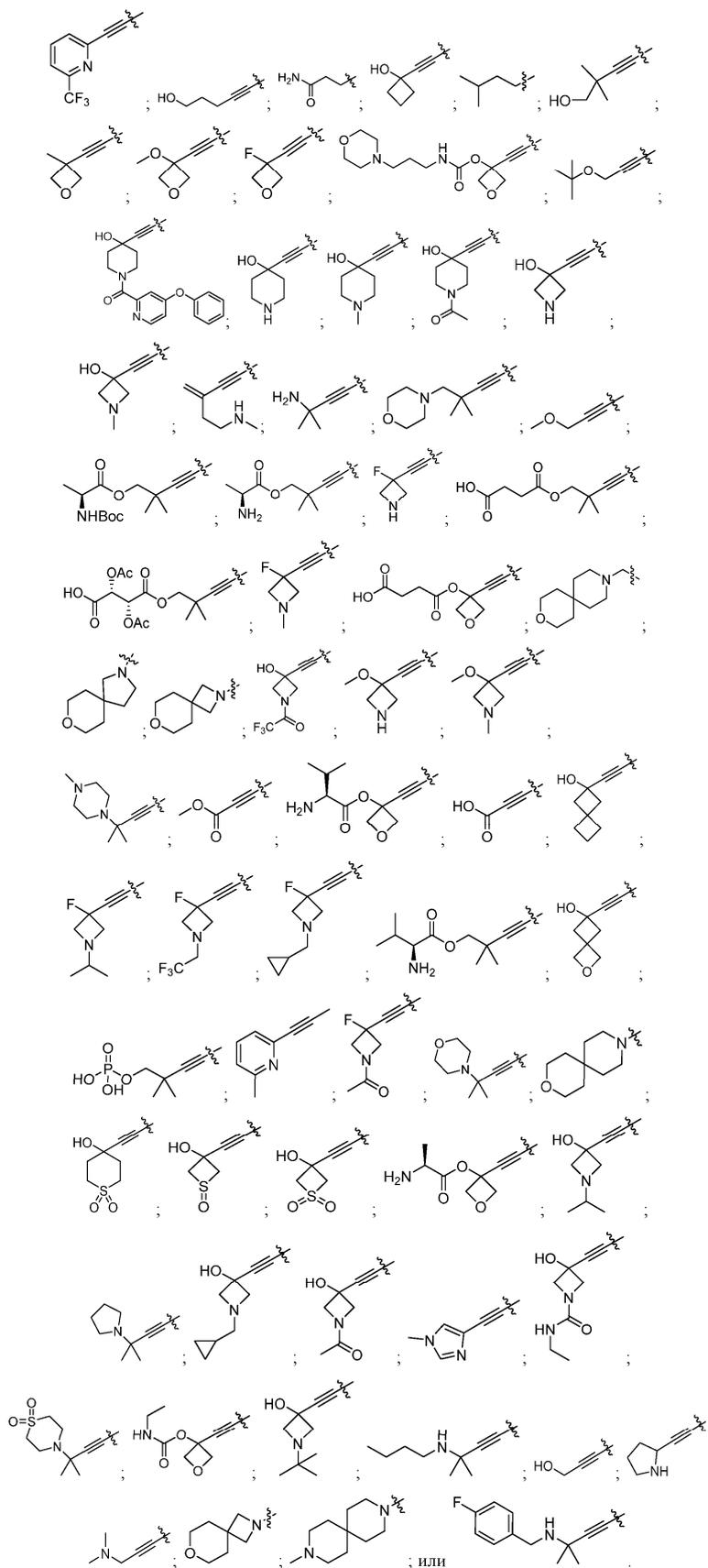


Формула I-20

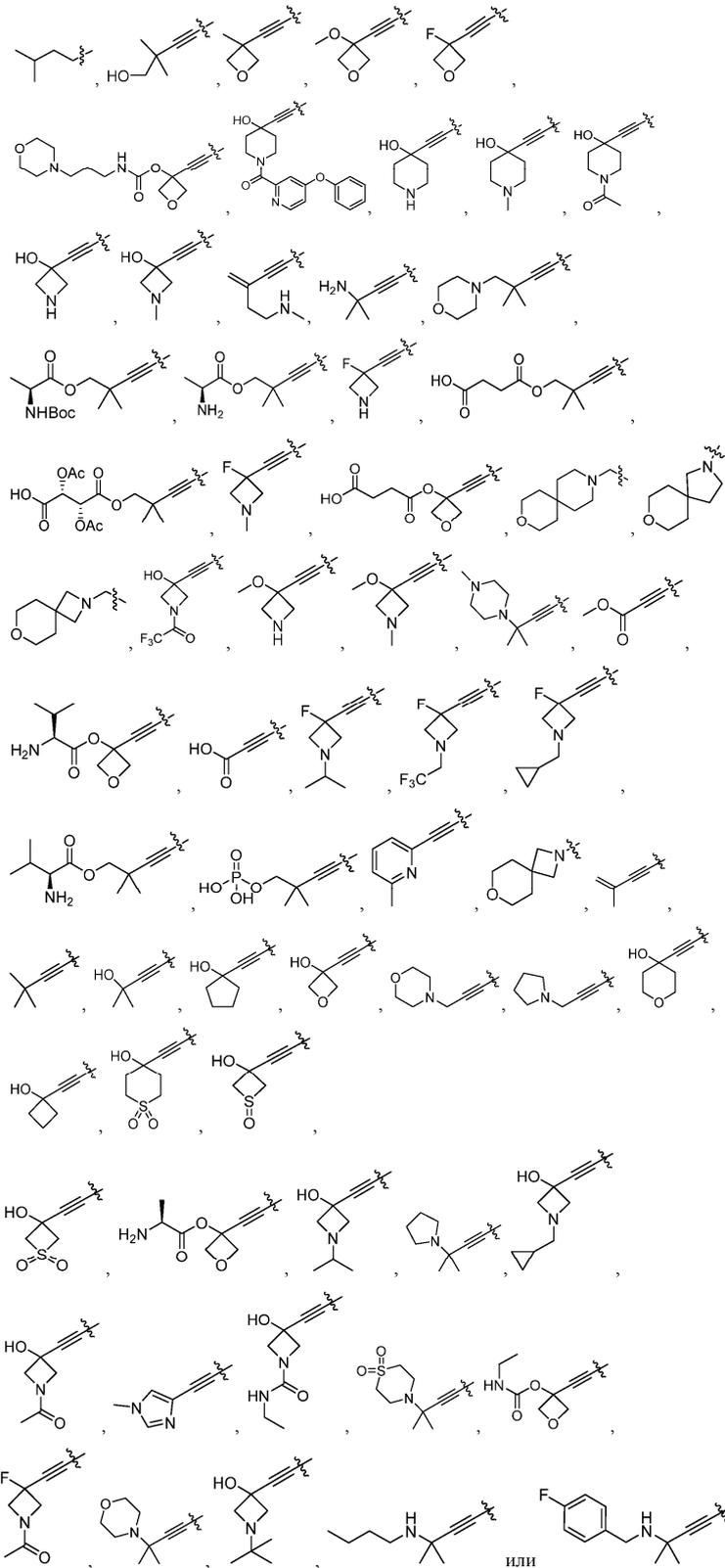
Что касается формул от I-1 до I-20, кольцо В, L, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m и n, если они присутствуют, являются такими, как определено в данном документе для формулы I.

В любом из приведенных выше вариантов осуществления, касающихся формулы I и/или формул от I-1 до I-20, R<sup>1</sup> может быть выбран из любого из следующих:

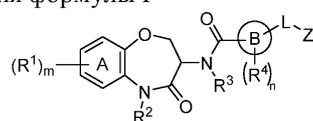




И, в некоторых вариантах осуществления формулы I и/или формул от I-1 до I-32,  $R^1$  может быть выбран из любого из следующих:



В других вариантах осуществления формулы I

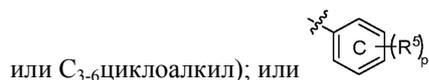


Формула I

кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил;

L представляет собой гетероатом или R<sup>a</sup> при условии, что R<sup>a</sup> не представляет собой H или D;

Z представляет собой C<sub>1-10</sub>алифатическую группу (такую как C<sub>1-10</sub>алкил, C<sub>2-10</sub>алкенил, C<sub>2-10</sub>алкинил



$R^1$  представляет собой галоген (-F, -Cl, -Br, -I)-C≡CH, или линкер- $R^6$  представляет группу, где линкер представляет собой  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не является H или D, и  $R^6$  представляет собой  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$  или  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой  $R^a$ ;

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой  $R^c$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой  $R^a$ ),  $C_{1-10}$ алифатическую группу (например,  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил или  $C_{3-6}$ циклоалкил),  $C_{1-10}$ галогеналифатическую группу,  $C_{5-10}$ арил,  $C_{3-6}$ циклоалифатическую группу или  $C_{3-6}$ гетероциклоалифатическую группу;

$R^b$  независимо для каждого случая представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si( $R^a$ )<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup> или -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>;

$R^c$  независимо для каждого случая представляет собой  $C_{1-10}$ алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{2-10}$ алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{2-10}$ алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{3-6}$ циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ) или  $C_{5-10}$ ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ );

$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$ алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{3-6}$ циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{3-6}$ гетероциклическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ );  $C_{5-10}$ арил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^b$ );  $C_{5-10}$ гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ); или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$ гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более  $R^e$ ) или гетероарил  $C_{5-10}$  (который может быть замещен одним или более  $R^e$ );

$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{5-10}$ гетероарил или -OR<sup>a</sup>;

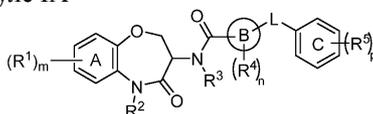
$R^f$  представляет собой независимо в каждом случае  $R^a$ ,  $R^b$  или  $R^c$  или две группы  $R^f$  вместе с атомом углерода, связанным с ним, образуют  $C_{3-6}$ циклоалкильную группу (которая может быть замещена одним или более  $R^e$ ), или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более  $R^e$ );

m равен от 1 до 4, например 1, 2, 3 или 4, в конкретных вариантах осуществления равен 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2; и

p равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению может иметь структуру, удовлетворяющую формуле IA



Формула IA.

или его фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области техники будет понятно, что раскрытые общие формулы включают в себя все стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или пролекарства соединений, в остальном имеющие структурные особенности, требуемые такими формулами.

Со ссылкой на формулу IA

кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил;

L представляет собой гетероатом или  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не представляет собой H или D;

$R^1$  представляет собой галоген, -C≡CH, или линкер- $R^6$  представляет группу, где линкер представляет собой  $R^a$ , при условии, что  $R^a$  не является H или D, и  $R^6$  представляет собой  $R^b$ ,  $-C(R^f)_3$  или  $-C(R^f)=C(R^f)_2$ ;

$R^2$  и  $R^3$  независимо представляют собой  $R^a$ ;

$R^4$  и  $R^5$  независимо представляют собой  $R^c$ ;

$R^a$  независимо в каждом случае представляет собой H или D (за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой  $R^a$ ),  $C_{1-10}$ алифатическую группу (например,  $C_{1-10}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил или  $C_{3-6}$ циклоалифатическую группу, например  $C_{3-6}$ циклоалкил),  $C_{1-10}$ галогеналифатическую группу,  $C_{1-10}$ гетероалифатическую группу,  $C_{5-10}$ арил, или  $C_{3-6}$ гетероциклоалифатическую группу, например  $C_{3-6}$ гетероциклоалкил;

$R^b$  независимо для каждого случая представляет собой -OH, -SH, -OR<sup>c</sup>, -SR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, -Si( $R^a$ )<sub>3</sub>, -C(O)OH, -C(O)OR<sup>c</sup> или -C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>;

$R^c$  независимо для каждого случая представляет собой  $C_{1-10}$ алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{2-10}$ алкенил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{2-10}$ алкинил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ),  $C_{3-6}$ циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^e$ ) или  $C_{5-10}$ ароматическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^e$ );

$R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H;  $C_{1-6}$ алкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^c$ );  $C_{3-6}$ циклоалкил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^c$ );  $C_{3-6}$ гетероциклическую группу (которая может быть замещена 1, 2 или 3  $R^c$ );  $C_{5-10}$ арил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^b$ );  $C_{5-10}$ гетероарил (который может быть замещен 1, 2 или 3  $R^c$ ); или две группы  $R^d$  вместе со связанным с ними атомом азота образуют  $C_{3-9}$ гетероциклическую группу (которая может быть замещена одним или более  $R^c$ ) или гетероарил  $C_{5-10}$  (который может быть замещен одним или более  $R^c$ );

$R^e$  независимо для каждого случая представляет собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-10}$ алкенил,  $C_{2-10}$ алкинил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{5-10}$ гетероарил или  $-OR^a$ ;

$R^f$  независимо в каждом случае представляет собой  $R^a$ ,  $R^b$ , или  $R^c$ , или две группы  $R^f$  вместе с атомом углерода, связанным с ним, образуют циклоалкильную группу  $C_{3-6}$  (и в некоторых вариантах осуществления  $C_{3-6}$ циклоалкильная группа замещена одним или более  $R^c$ ), или гетероцикл  $C_{3-10}$  (и в некоторых вариантах осуществления гетероцикл  $C_{3-10}$  замещен одним или более  $R^c$ );

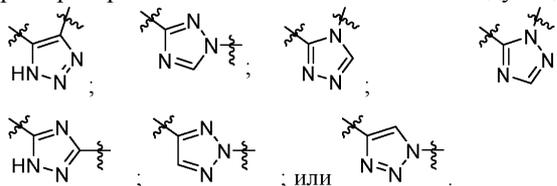
m равен от 1 до 4, например 1, 2, 3 или 4, в конкретных вариантах осуществления равен 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2 и

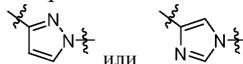
r равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В конкретных вариантах осуществления формул I или IA 5-членная гетероарильная группа может

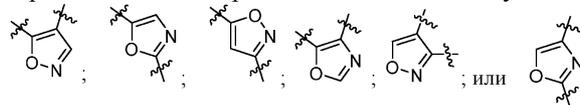
иметь структуру, удовлетворяющую формуле , где по меньшей мере один W представляет собой азот, а каждый оставшийся W независимо выбран из углерода, CH, кислорода, серы, азота или NH. В некоторых вариантах осуществления 5-членная гетероарильная группа представляет собой диазол, триазол, оксадиазол или оксазол. Примеры триазолов включают любое из следующего:



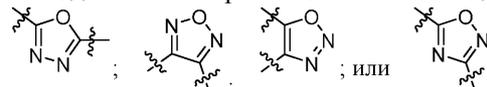
Иллюстративные примеры диазолов выбраны из любого из следующего:



Иллюстративные примеры оксазолов выбраны из любого из следующего:



Иллюстративные примеры оксадиазолов выбраны из любого из следующего:



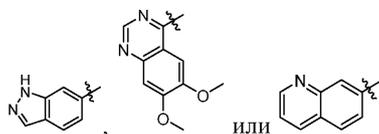
В конкретных вариантах осуществления формул I или IA L представляет собой кислород или  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, такой как  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  или  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления L представляет собой  $-CH_2-$  или кислород.

Линкерная группа групп  $R^1$ , где  $R^1$  представляет собой линкер- $R^6$ , представляет собой  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  или  $C_4$  алифатическую группу, такую как  $C_2$  алкильная группа, алкенильная группа или алкинильная группа, или  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  или  $C_4$  галогеналифатическая группа, такая как  $C_2$  галогеналкильная группа или галогеналкенильная группа. В некоторых вариантах осуществления линкерная группа  $R^1$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил, такой как  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$  или  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ; или линкерная группа представляет собой  $C_2-C_4$ -алкенил, такой как  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2CH=CH-$  или  $-CH_2CH=CHCH_2-$ ; или линкерная группа представляет собой  $C_2-C_4$ -алкинил, такой как  $-C\equiv C-$ ,  $-C\equiv CCH_2-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$  или  $-CHC\equiv C-CH_2-$ . В некоторых вариантах осуществления линкерная группа представляет собой  $C_2-C_4$ -галогеналкенил, такой как  $-CF=CH-$ ,  $-CCl=CH-$ ,  $-CH=CCl-$ ,  $-CH=CF-$ ,  $-CCl=CCl-$ ,  $-CF=CF-$  или  $-CCl=CF-$ ,  $-CF=CCl-$ . В некоторых вариантах осуществления линкерная группа представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CCl=CH-$ ,  $-CH=CCl-$  или  $-C\equiv C-$ .

$R^6$ , группа  $R^1$  представляет собой  $C(R^f)_3$  в некоторых вариантах осуществления, где один  $R^f$  представляет  $R^c$ , где  $R^c$  представляет собой  $-OR^a$  (например, гидроксил или OMe) и каждый другой  $R^f$  независимо представляет собой  $R^a$  где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-4}$ алифатическую группу, и предпочтительно каждый из  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  независимо в каждом случае представляет собой  $C_{1-4}$ алкил. В конкретных вариантах осуществления каждый другой  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил или  $CD_3$ . В еще некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-C(R^f)_3$ , где каждый  $R^f$  представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил или H, или где каждый  $R^f$

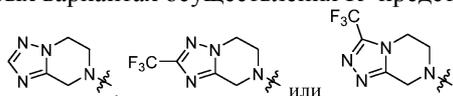
представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой метил, или  $R^b$ , где  $R^b$  представляет собой  $-C(O)OR^c$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления один  $R^f$  представляет собой  $R^c$ , который представляет собой  $-OR^a$  (например, гидроксил или OMe), а две другие группы  $R^f$  соединяются вместе с образованием алициклической (например, циклопропановой, циклобутановой, циклопентановой или циклогексановой) или гетероциклической группы (например, эпоксид, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран или гексагидрофуран[3,2-b]фуран) с атомом углерода, с которым они связаны. В некоторых таких вариантах осуществления алициклическая и/или гетероциклическая группа может быть замещена, при этом в некоторых конкретных вариантах осуществления она замещена одной или более гидроксильными группами или бензилкарбонильными группами.

Некоторые варианты соединений имеют линкерную группу, которая представляет собой группу  $C_{2-4}$ , которая может содержать алкин. В конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой группу -линкер- $R^6$  и линкер представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , или  $-C\equiv C-$  или  $-CH_2C\equiv C-$ , и  $R^6$  представляет собой  $R^b$ , где  $R^b$  представляет собой  $-C(O)OEt$  или представляет собой  $-C(O)NR^dR^d$  или  $-NR^dR^d$ , где каждый  $R^d$  независимо для каждого случая представляет собой водород,  $C_{5-10}$ гетероарил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или обе группы  $R^d$  объединяются вместе с образованием гетероциклической группы с атомом азота, с которым они связаны, которая может дополнительно содержать один или более дополнительных гетероатомов помимо атома азота, с которым связаны группы  $R^d$ . В некоторых вариантах осуществления один  $R^d$  представляет собой водород, а другой  $R^d$  представляет собой  $C_{5-10}$ гетероарил, который может быть замещен одним или более  $R^c$ , такими как один из следующих:

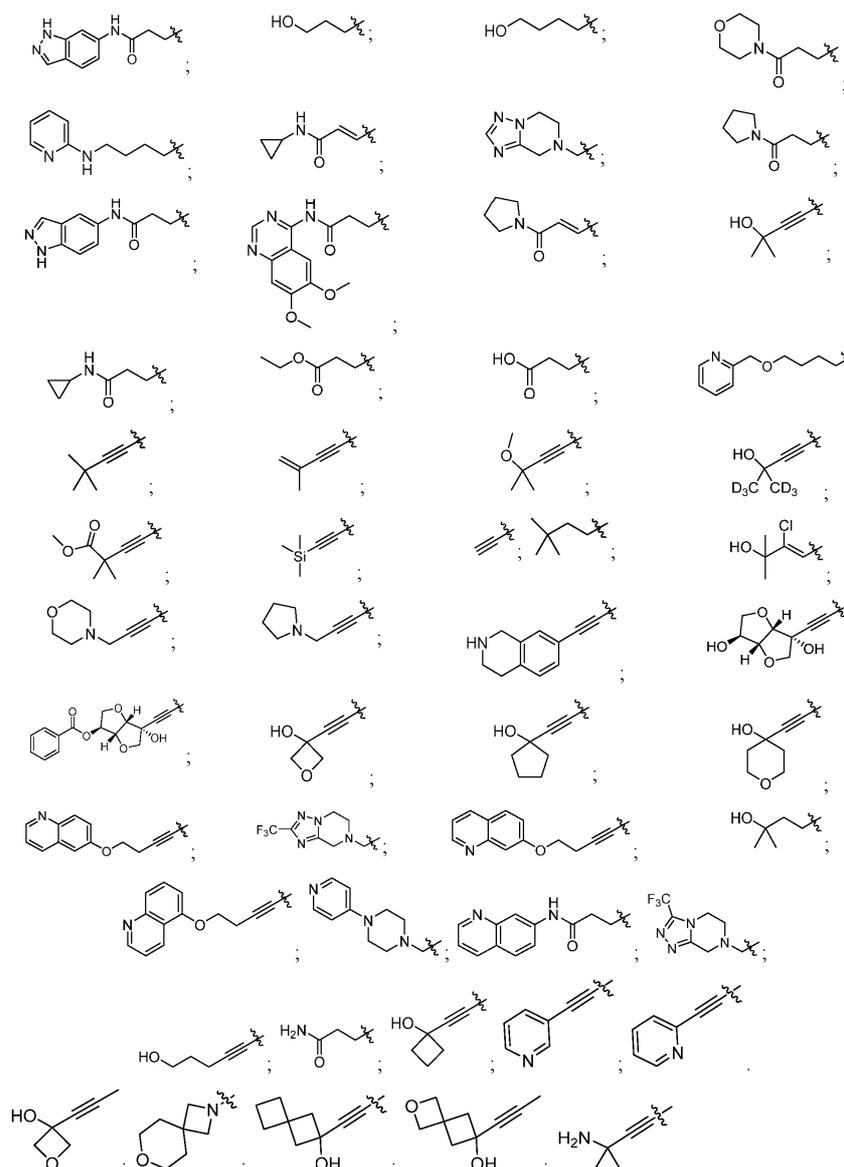


$R^6$  также может представлять собой  $R^b$ , где  $R^b$  представляет собой гетероцикл, такой как пиридинил, который может быть замещенным или незамещенным. В еще дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  может представлять собой  $R^b$ , где  $R^b$  представляет собой  $-OH$  или  $-OR^c$  (где  $R^c$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, а в некоторых вариантах осуществления  $C_{1-6}$ алкил замещен  $C_{5-10}$ гетероарилом, например пиридином; или где  $R^c$  представляет собой гетероарил  $C_{5-10}$ , такой как хинолинил), или  $R^b$  может представлять собой  $-NR^dR^d$ , где  $R^d$  независимо для каждого случая представляет собой H, гетероарил  $C_{5-10}$  (и в некоторых вариантах осуществления, гетероарильная группа  $C_{5-10}$  замещена одной или более группами  $R^c$ ) или двумя группами  $R^d$  вместе с азотом, связанным с ними, с образованием гетероцикла  $C_{3-9}$  (и в некоторых вариантах осуществления гетероцикл  $C_{3-9}$  представляет собой замещенный одной или более группами  $R^c$ ) или гетероарил  $C_{5-10}$  (и в некоторых вариантах осуществления гетероарил  $C_{5-10}$  замещен одной или более группами  $R^c$ ). В вариантах осуществления с замещением  $R^c$ ,  $R^c$  независимо для каждого случая  $C_{5-10}$ гетероарил или  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой  $C_{1-10}$ алкил.

Некоторые соединения содержат линкер, который представляет собой группу  $C_1$  и группу  $R^6$ , которая представляет собой  $R^b$ , где  $R^b$  представляет собой  $-NR^dR^d$ , где один  $R^d$  представляет собой H, а другой  $R^d$  представляет собой пиридинил, или где обе группы  $R^d$  вместе с азотом, связанным с ним, образуют гетероарил  $C_{5-10}$ ; или  $R^b$  представляет собой  $OR^c$ , где  $R^c$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный пиридинильной группой. В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  может быть выбран из любого из следующих:

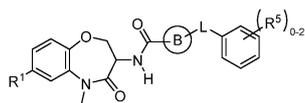


В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой  $R^a$ , где  $R^a$  независимо в каждом случае представляет собой водород, метил, этил, пропил, бутил, пентил или гексил. В конкретных вариантах осуществления каждый из  $R^2$  и  $R^3$  независимо представляет собой  $R^a$ , который независимо в каждом случае представляет собой водород, метил или этил. В иллюстративных вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой метил, а  $R^3$  представляет собой водород.

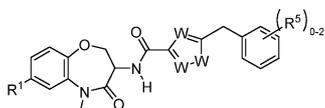
В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^4$  независимо и/или каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^c$ , где  $R^c$  представляет собой алкил, алкенил, алкинил, хлор, бром, иод или фтор. В конкретных вариантах осуществления каждый  $R^4$  и/или каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $R^c$ , где  $R^c$  представляет собой низшую алифатическую группу (например, метил), фтор или хлор.

В некоторых вариантах осуществления  $m$  равен 1;  $n$  равен 0 или 1; и  $p$  равен 0, 1 или 2. В конкретных вариантах осуществления  $m$  равен 1,  $n$  равен 0 и  $p$  равен 0, 1 или 2.

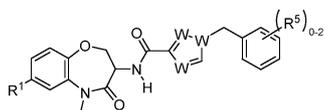
Соединения формул I или IA также могут иметь структуру, удовлетворяющую любой одной или более формулам II и IIА-IIF.



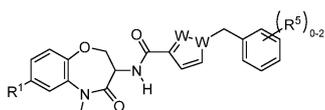
Формула II



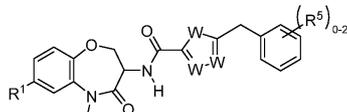
Формула IIa



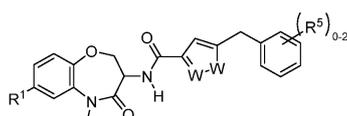
Формула IIb



Формула IIc



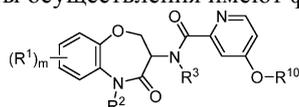
Формула IIд



Формула IIe

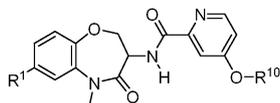
Что касается формул II и IIА-IIЕ, каждый из  $R^1$  и  $R^5$  имеет значения, указанные выше для формул I и/или IА. В конкретных вариантах осуществления присутствуют 0, 1 или 2 группы  $R^5$ .  $R^5$  может представлять собой  $R^c$ , особенно когда  $R^c$  представляет собой фтор или хлор. В других конкретных вариантах осуществления  $R^5$  отсутствует. Что касается формул IIА-IIЕ, каждый W независимо представляет собой азот или кислород и, в частности, азот.

Определенные раскрытые варианты осуществления имеют формулу IIФ.



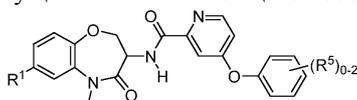
Формула IIФ

Что касается формулы IIФ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют указанные выше значения.  $R^{10}$  представляет собой алкил, циклический алкил или арил. В частности,  $R^{10}$  представляет собой низший алкил, такой как  $C_{1-10}$ алкил, более конкретно  $C_{1-5}$ алкил, включая метил, этил, пропил, бутил и пентил. Циклические алкильные группы обычно выбраны из циклобутила, циклопентила или циклогексила, конкретно циклобутила или циклопентила. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют формулу IIГ.



Формула IIГ

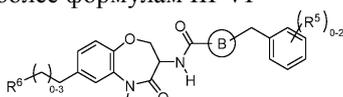
Для многих раскрытых вариантов осуществления  $R^{10}$  представляет собой фенил. Соответственно, определенные раскрытые варианты осуществления настоящего изобретения имеют формулу IIН.



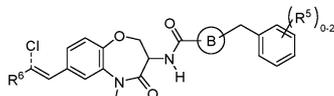
Формула IIН

Что касается формул IIГ и IIН, каждый из  $R^1$  и  $R^5$  имеет значения, указанные выше для формул I и/или IА.  $R^5$  может представлять собой  $R^c$ . В конкретных вариантах осуществления присутствуют 0, 1 или 2 группы  $R^5$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  отсутствует или представляет собой галоген, такой как фтор или хлор, конкретно фтор, или  $C_{1-6}$ алкил, такой как метил.

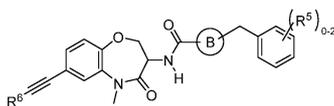
В некоторых вариантах осуществления соединения формул I или IA также могут иметь структуру, удовлетворяющую любой одной или более формулам III-VI



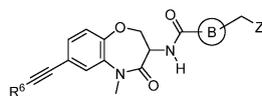
Формула III



Формула IV

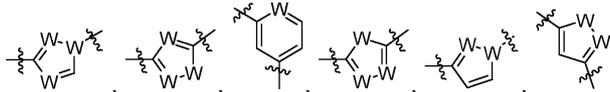


Формула V

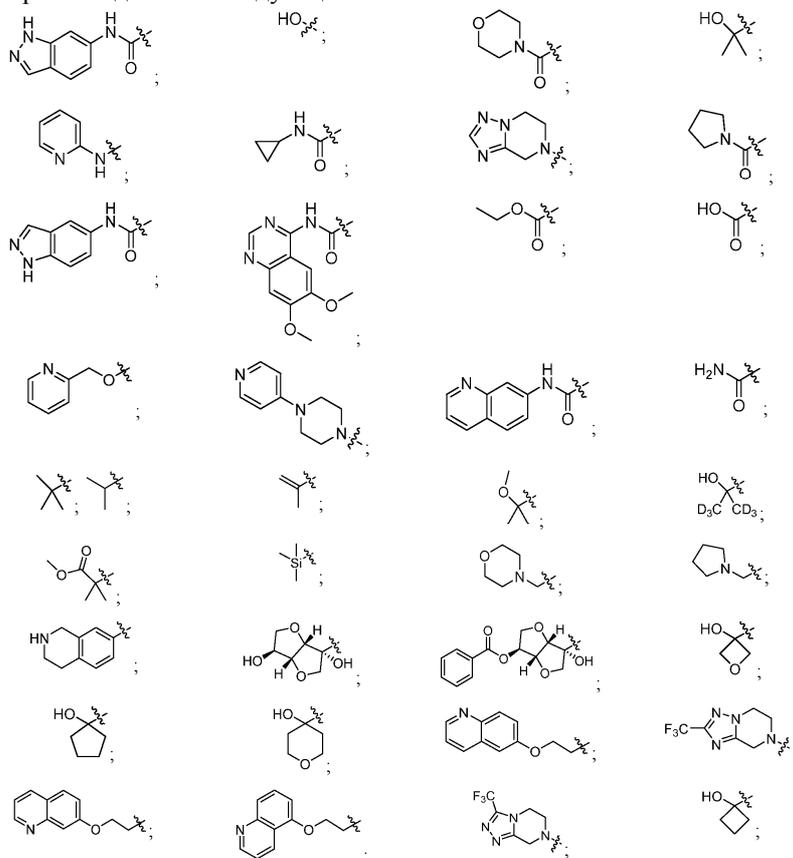


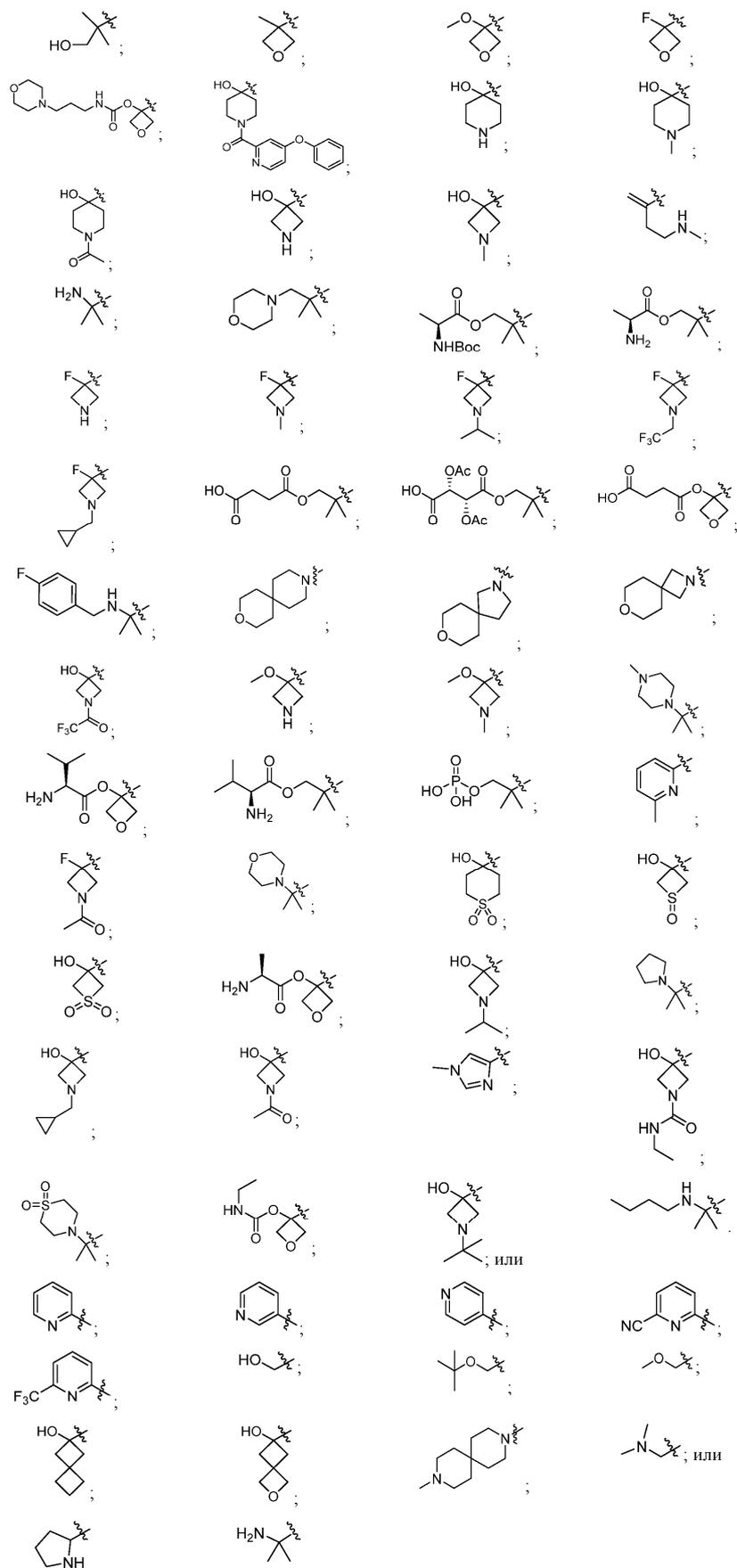
Формула VI

Что касается формул III-VI, каждый  $R^5$  независимо может быть таким, как указано выше, и в некоторых конкретных вариантах осуществления является нижней алифатической группой (например, метил) или галогеном, таким как хлор или фтор. Кроме того, кольцо В является таким, как указано выше, и в некоторых вариантах осуществления может быть выбрано из

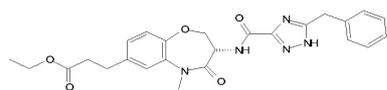


$R^6$ , как изображено в формулах III-VI, является таким, как указано выше, и в некоторых вариантах осуществления выбран из одного из следующих:

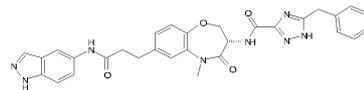




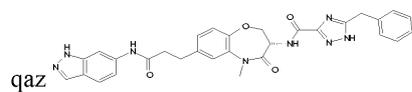
Определенные раскрытые иллюстративные примеры соединений в рамках одной или более формул I, от I-1 до I-35, IA, II, III-III и III-VI включают



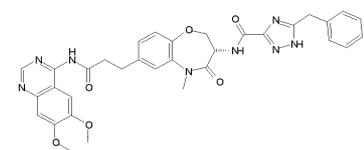
I-1;



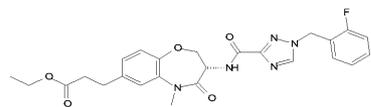
I-2;



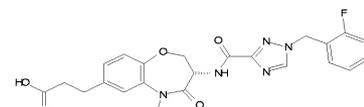
I-3;



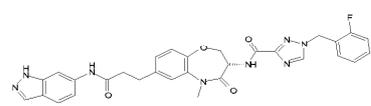
I-4;



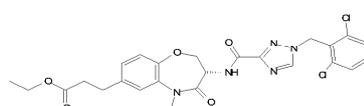
I-5;



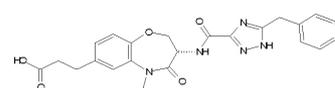
I-6;



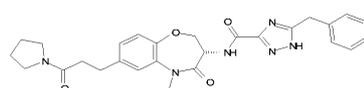
I-7;



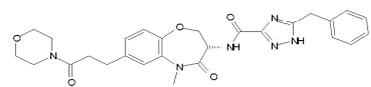
I-8;



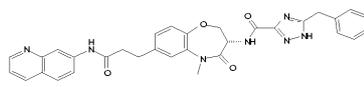
I-9;



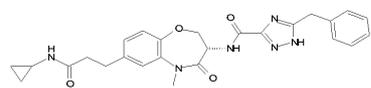
I-10;



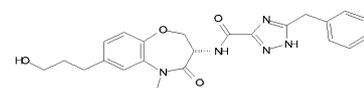
I-11;



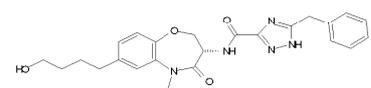
I-12;



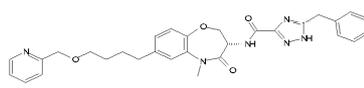
I-13;



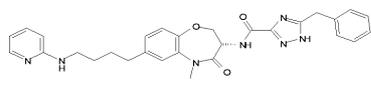
I-14;



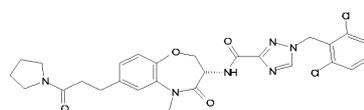
I-15;



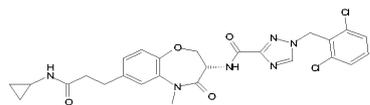
I-16;



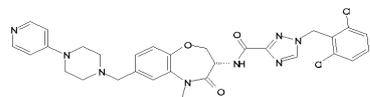
I-17;



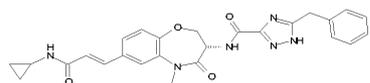
I-18;



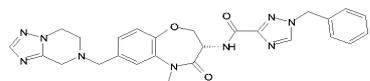
I-19;



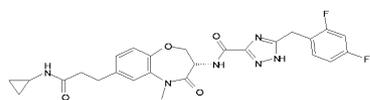
I-21;



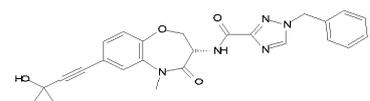
I-23;



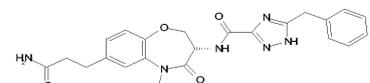
I-25;



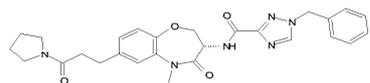
I-27;



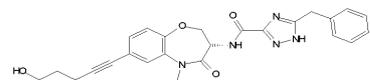
I-29;



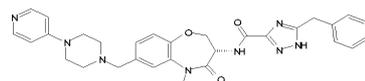
I-31;



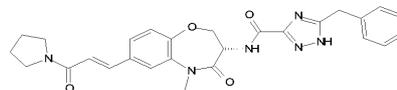
I-33;



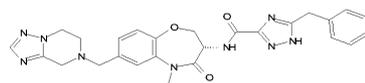
I-35;



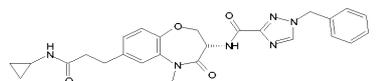
I-20;



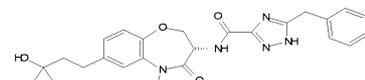
I-22;



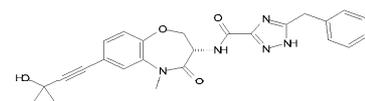
I-24;



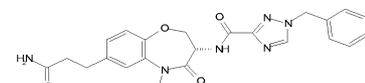
I-26;



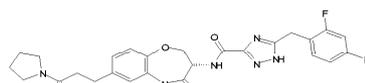
I-28;



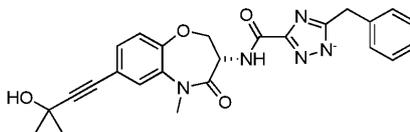
I-30;



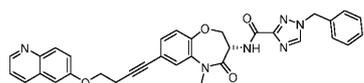
I-32;



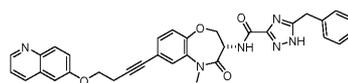
I-34;



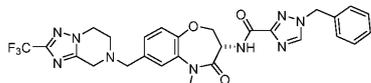
I-36;



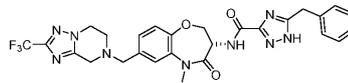
I-37;



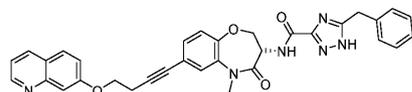
I-38;



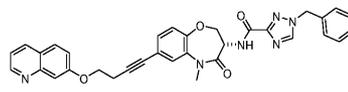
I-39;



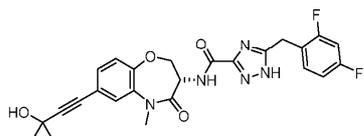
I-40;



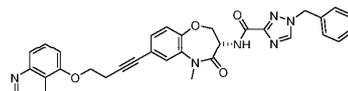
I-41;



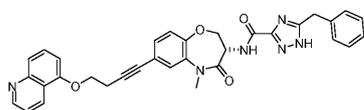
I-42;



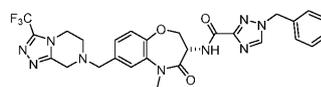
I-43;



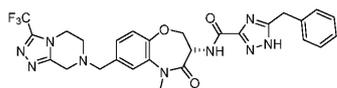
I-44;



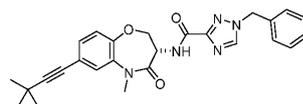
I-45;



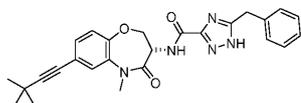
I-46;



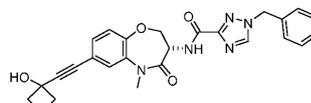
I-47;



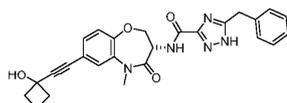
I-48;



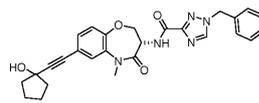
I-49;



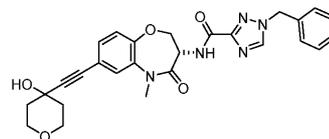
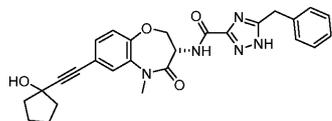
I-50;



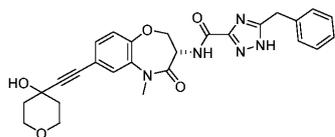
I-51;



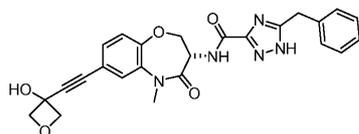
I-52;



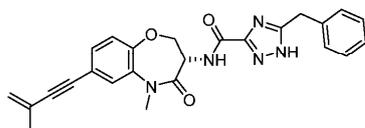
I-53;



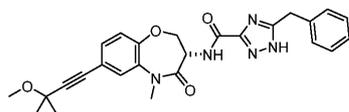
I-55;



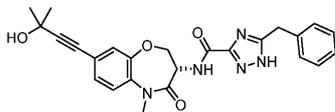
I-57;



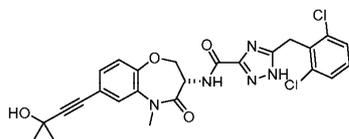
I-59;



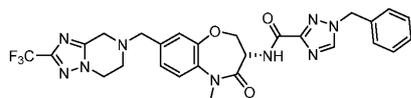
I-61;



I-63;

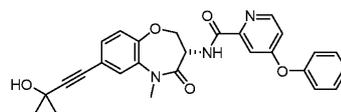


I-65;

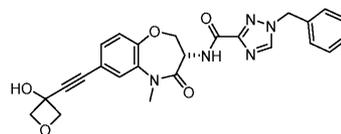


I-67;

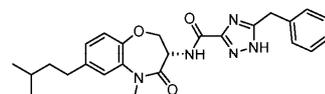
I-54;



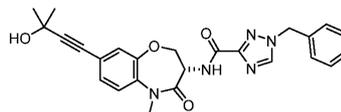
I-56;



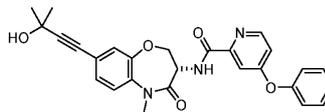
I-58;



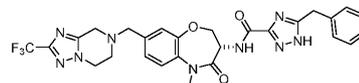
I-60;



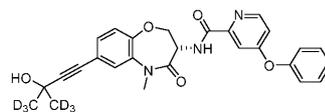
I-62;



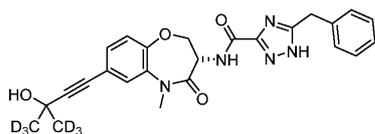
I-64;



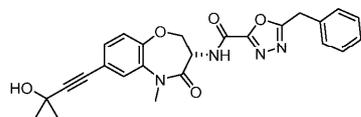
I-66;



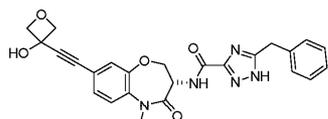
I-68;



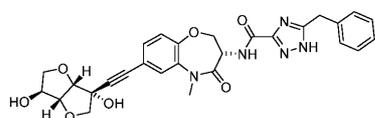
I-69;



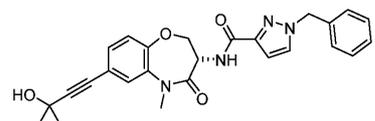
I-71;



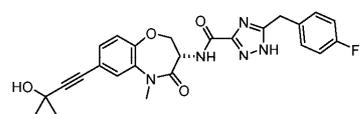
I-73;



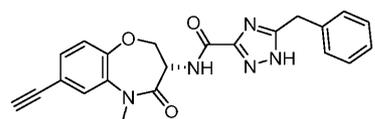
I-75;



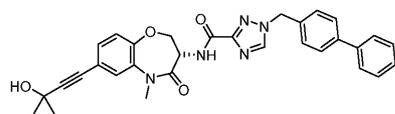
I-77;



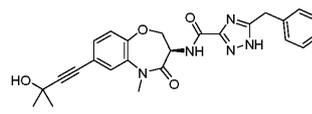
I-79;



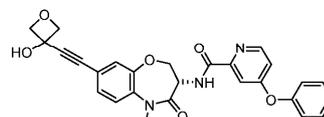
I-81;



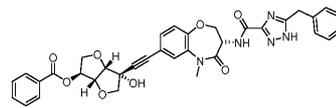
I-83;



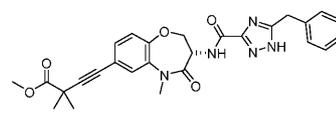
I-70;



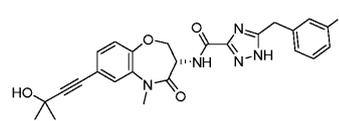
I-72;



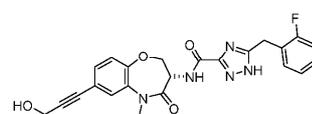
I-74;



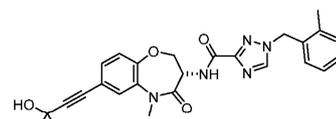
I-76;



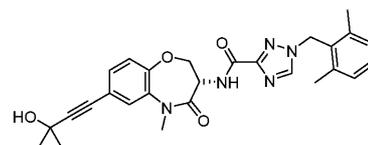
I-78;



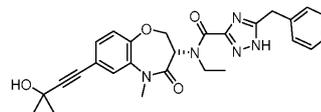
I-80;



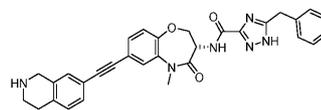
I-82;



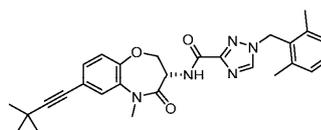
I-84;



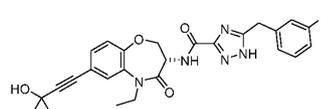
I-86;



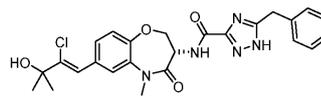
I-88;



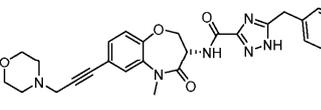
I-90;



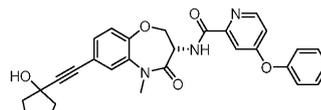
I-92;



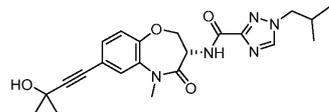
I-94;



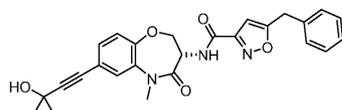
I-96;



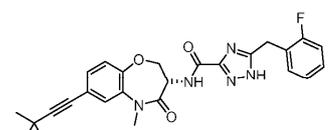
I-98;



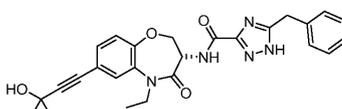
I-85;



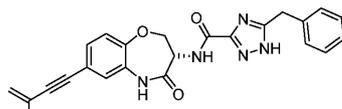
I-87;



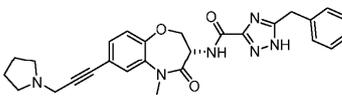
I-89;



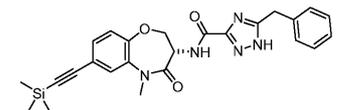
I-91;



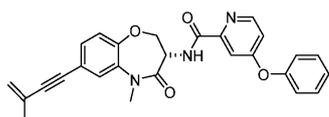
I-93;



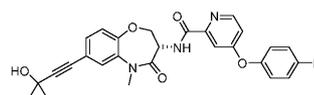
I-95;



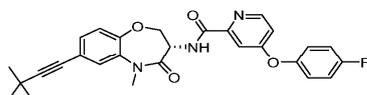
I-97;



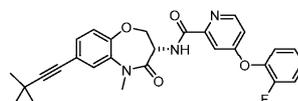
I-99;



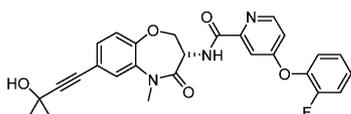
I-100;



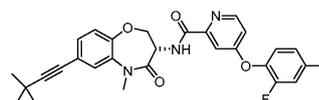
I-101;



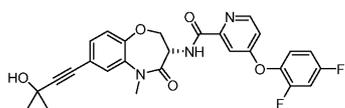
I-102;



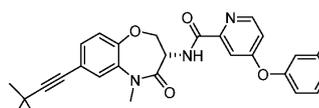
I-103;



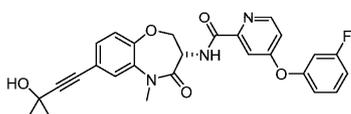
I-104;



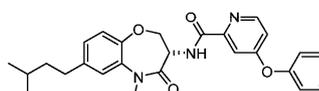
I-105;



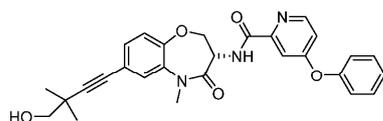
I-106;



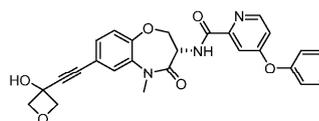
I-107;



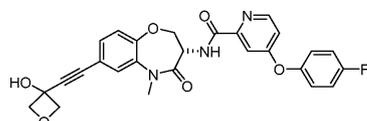
I-108;



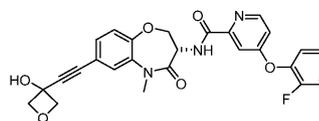
I-109;



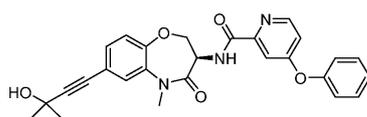
I-110;



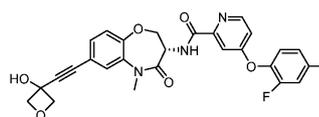
I-111;



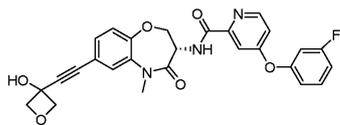
I-112;



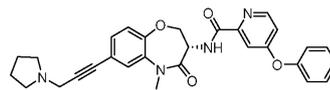
I-113;



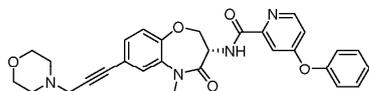
I-114;



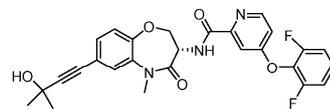
I-115;



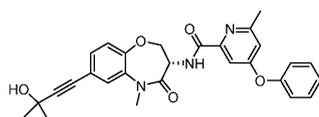
I-116;



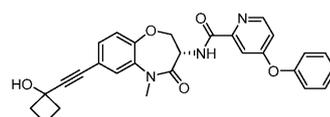
I-117;



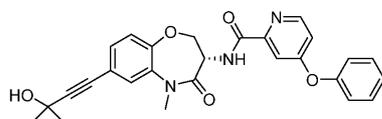
I-118;



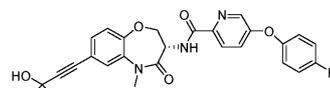
I-119;



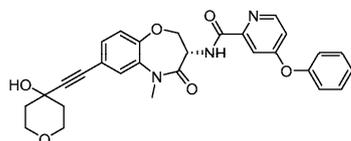
I-120;



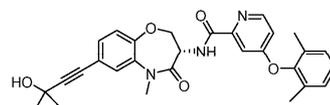
I-121;



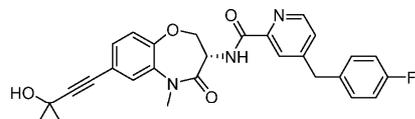
I-122;



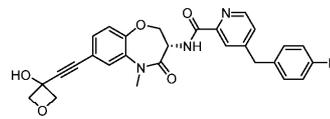
I-123;



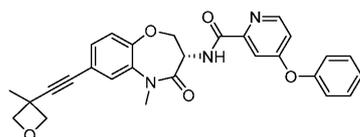
I-124;



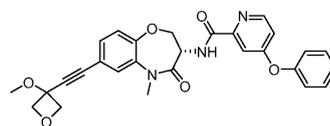
I-125;



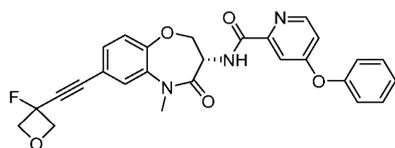
I-126;



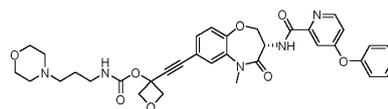
I-127;



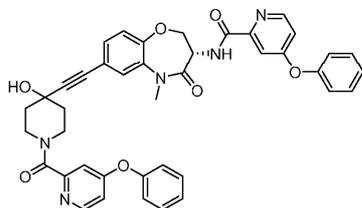
I-128;



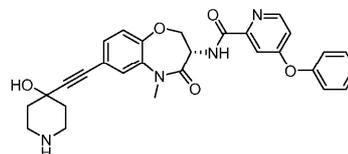
I-129;



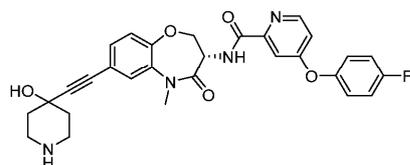
I-130;



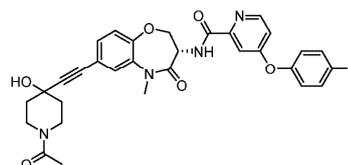
I-131;



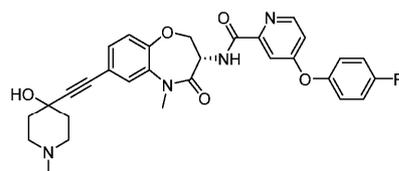
I-132;



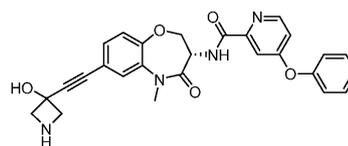
I-133;



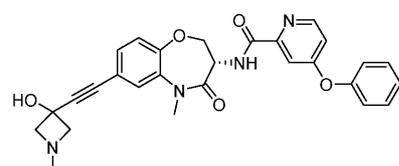
I-134;



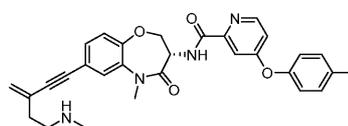
I-135;



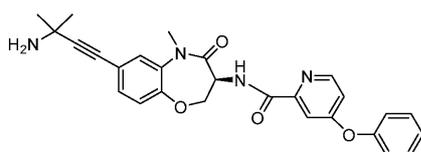
I-136;



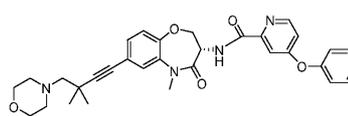
I-137;



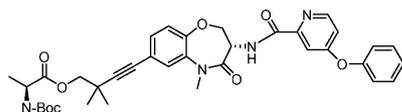
I-138;



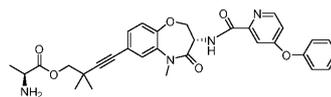
I-139;



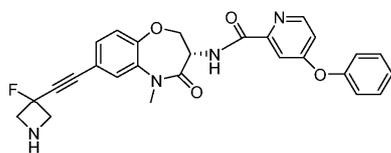
I-140;



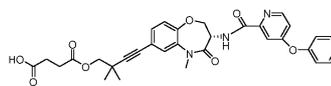
I-141;



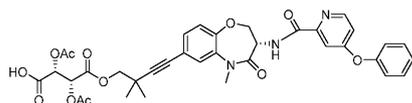
I-142;



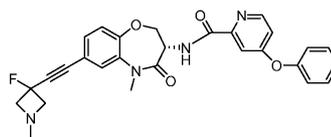
I-143;



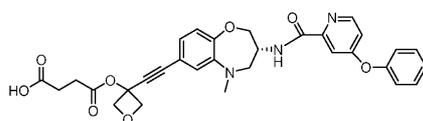
I-144;



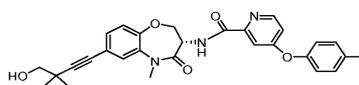
I-145;



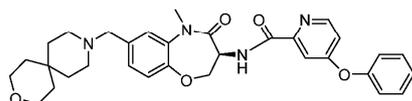
I-146;



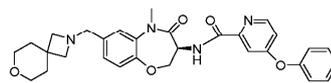
I-147;



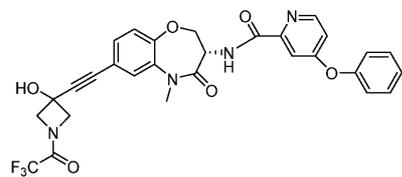
I-148;



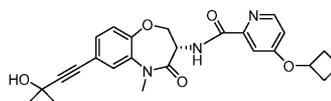
I-149;



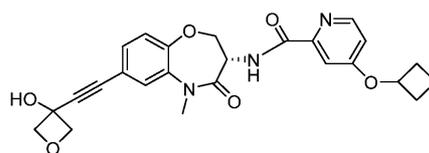
I-150;



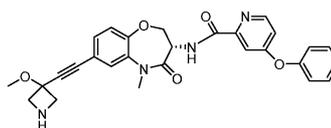
I-151;



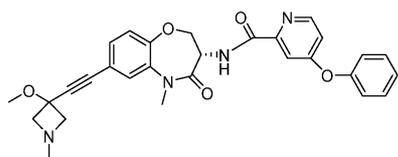
I-152;



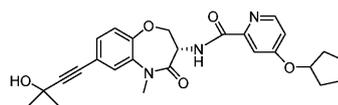
I-153;



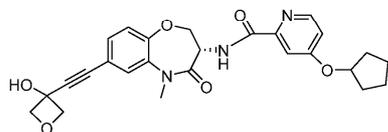
I-154;



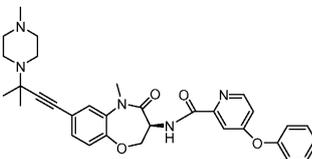
I-155;



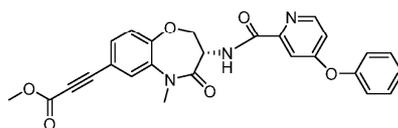
I-156;



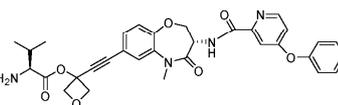
I-157;



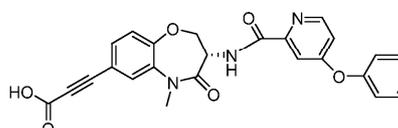
I-158;



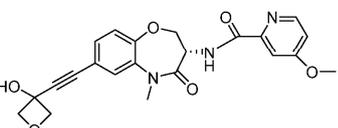
I-159;



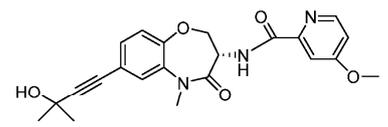
I-160;



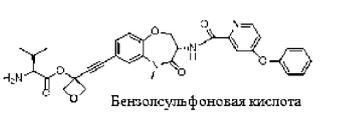
I-161;



I-162;

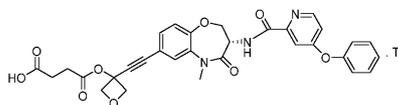


I-163;

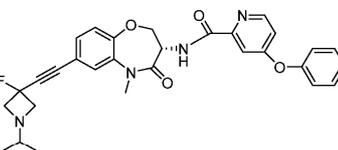


Бензолсульфоновая кислота

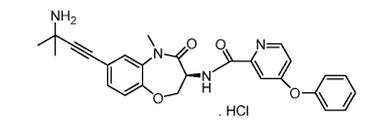
I-164;



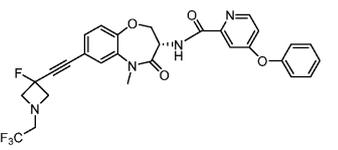
I-165;



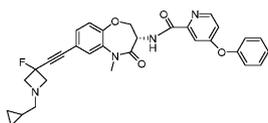
I-166;



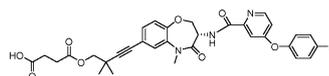
I-167;



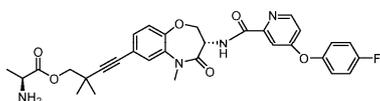
I-168;



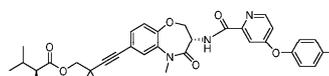
I-169;



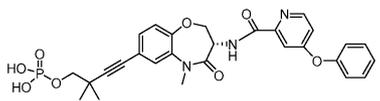
I-170;



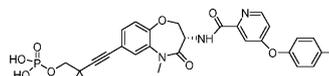
I-171;



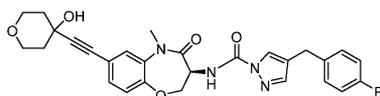
I-172;



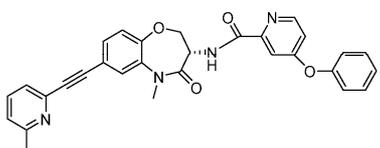
I-173;



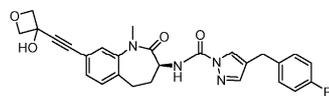
I-174;



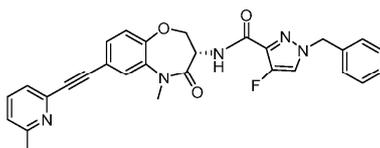
I-175;



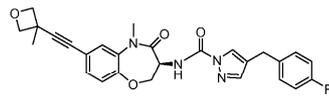
I-177;



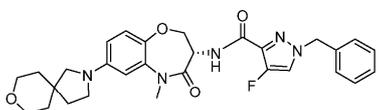
I-178;



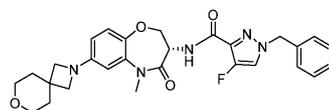
I-179;



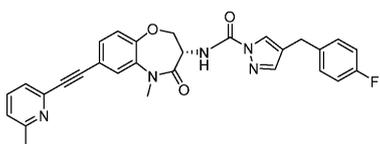
I-180;



I-181;

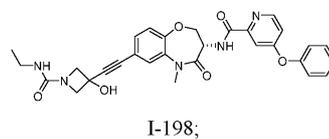
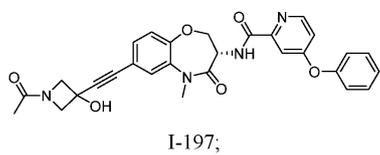
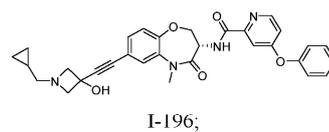
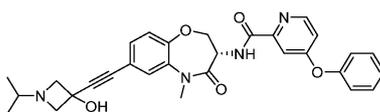
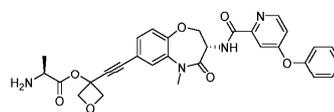
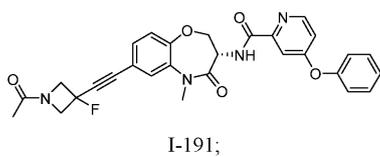
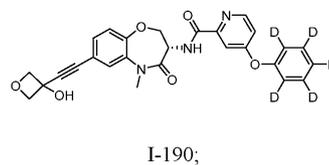
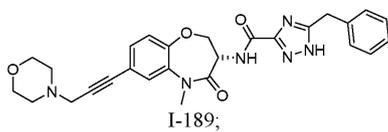
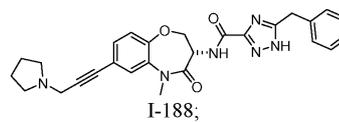
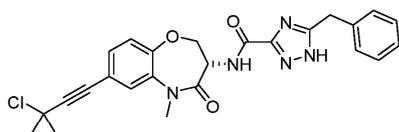


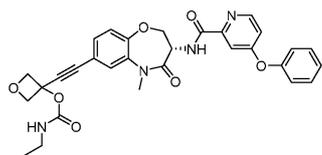
I-182;



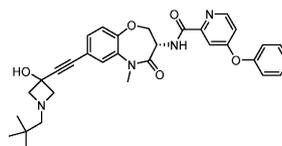
I-184;

I-183;

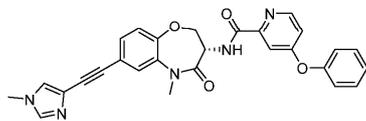




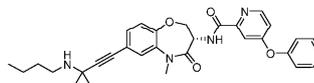
I-199;



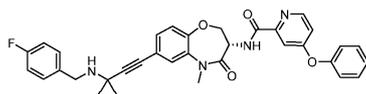
I-200;



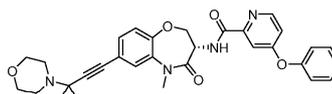
I-203;



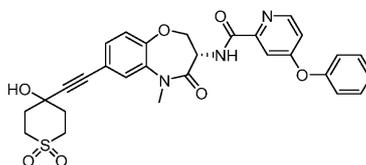
I-204;



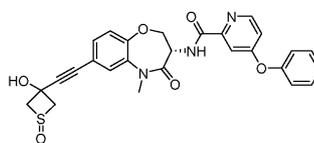
I-205;



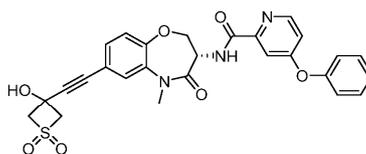
I-206;



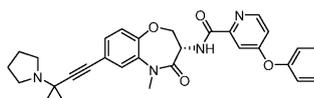
I-207;



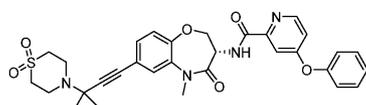
I-208;



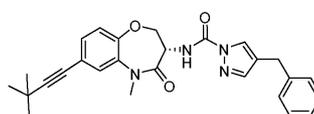
I-209;



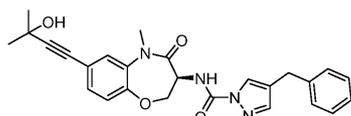
I-210;



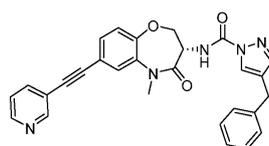
I-211



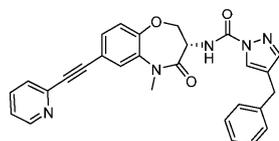
I-212



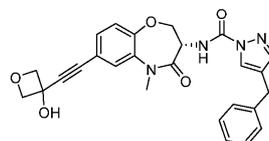
I-213



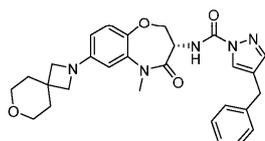
I-214



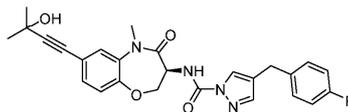
I-215



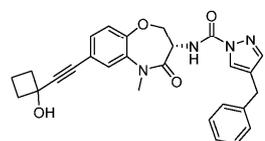
I-216



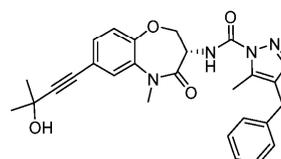
I-217



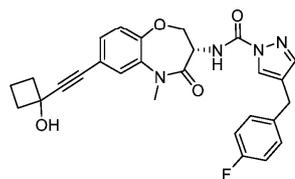
I-218



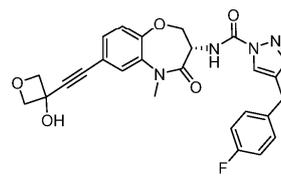
I-219



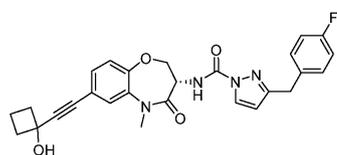
I-220



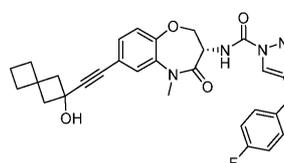
I-221



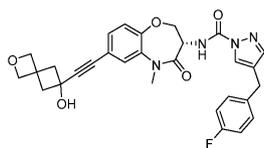
I-222



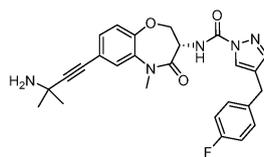
I-223



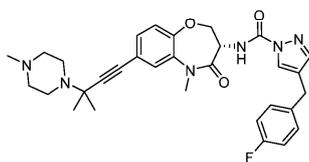
I-224



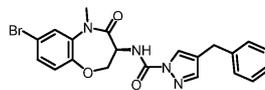
I-225



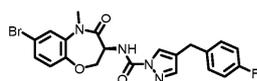
I-226



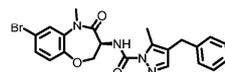
I-227



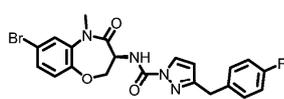
I-228



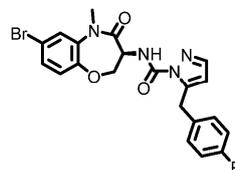
I-229



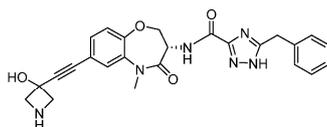
I-230



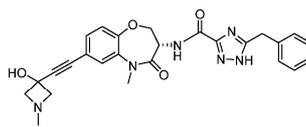
I-231



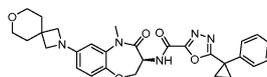
I-232



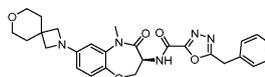
I-233



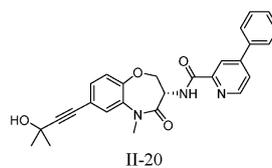
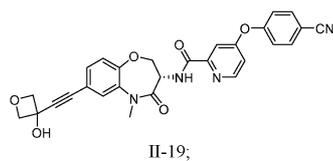
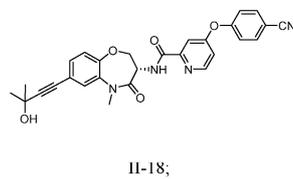
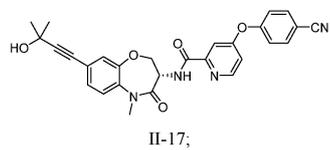
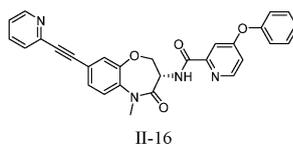
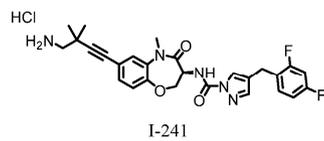
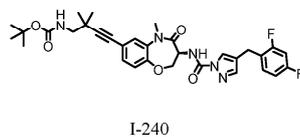
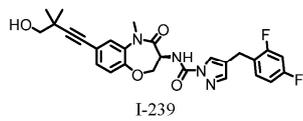
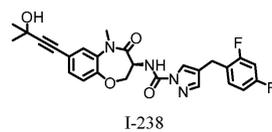
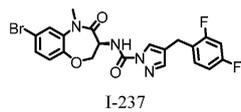
I-234

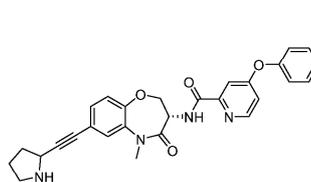
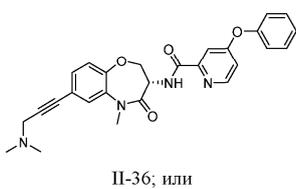
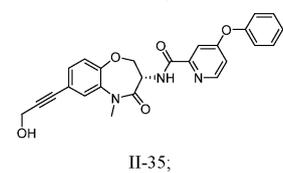
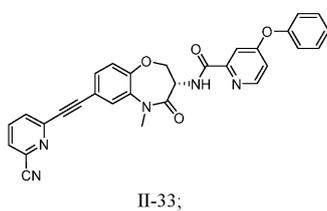
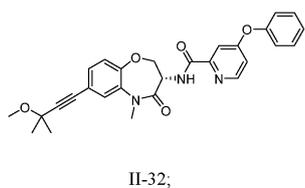
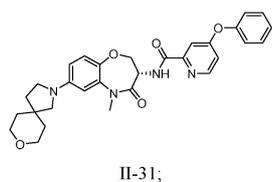
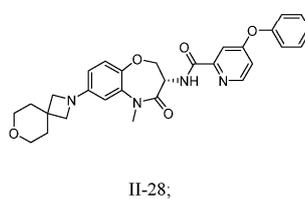
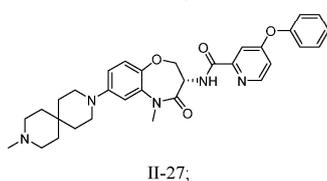
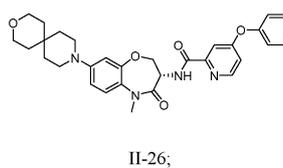
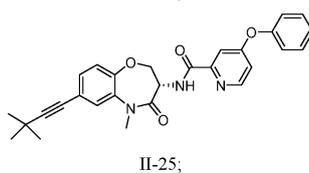
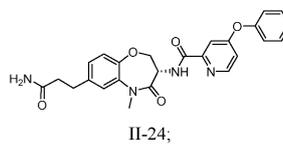
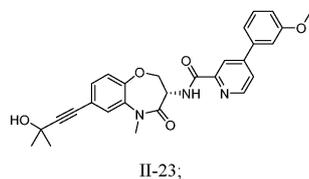
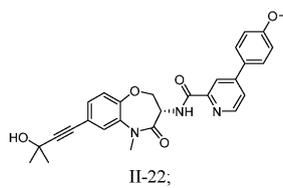
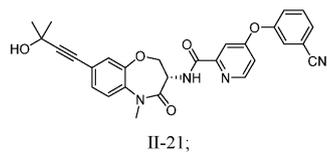


I-235



I-236





Примеры соединений в рамках одной или нескольких формул I, I-1-I-32, IA, II, IIА-III и III-VI включают:

I-1: Этил-(*S*)-3-(3-(5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноат;

I-2: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-индазол-5-ил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-3: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-индазол-6-ил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-4: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(3-((6,7-диметоксихиназолин-4-ил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-5: Этил-(*S*)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноат;

I-6 (*S*)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропановая кислота;

I-7: (*S*)-*N*-(7-(3-((1*H*-индазол-6-ил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(2-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-8: Этил-(*S*)-3-(3-(1-(2,6-дихлорбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-

карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноат;

I-9: (*S*)-3-(3-(5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)пропановая кислота;

I-10: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-11: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-7-(3-морфолино-3-оксопропил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-12: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(хинолин-7-иламино)пропил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-13: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(3-(циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-14: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(3-гидроксипропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-15: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(4-гидроксипропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-16: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(4-(пиридин-2-илметокси)бутил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-17: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(4-(пиридин-2-иламино)бутил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-18: (*S*)-1-(2,6-дихлорбензил)-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-19: (*S*)-*N*-(7-(3-(циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(2,6-дихлорбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-20: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-21: (S)-1-(2,6-дихлорбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)метил) 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-22: (S,E)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ен-1-ил))-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-23: (S,E)-5-бензил-N-(7-(3-(циклопропиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-24: (S)-5-бензил-N-(7-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8*H*)-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-25: (S)-1-бензил-N-(7-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8*H*)-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-26: (S)-1-бензил-N-(7-(3-(циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-27: (S)-N-(7-(3-(циклопропиламино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(2,4-дифторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-28: (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-29: (S)-1-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-30: (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-31: (S)-N-(7-(3-амино-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-32: (S)-N-(7-(3-амино-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-

карбоксамид;

I-33: (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-34: (S)-5-(2,4-дифторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-35: (S)-5-бензил-N-(7-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-36: (S)-5-бензил-3-((7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)карбамоил)-1,2,4-триазол-1-ид;

I-37: (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-6-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-38: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-6-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-39: (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-40: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-41: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-7-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-42: (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-7-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-43: (S)-5-(2,4-дифторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-44: (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-5-илокси)бут-1-ин-1-

ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-45: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-5-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-46: (*S*)-1-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8*H*)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-47: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8*H*)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-48: (*S*)-1-бензил-*N*-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-49: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-50: (*S*)-1-бензил-*N*-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-51: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-52: (*S*)-1-бензил-*N*-(7-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-53: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-54: (*S*)-1-бензил-*N*-(7-((4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-55: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-((4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-56: (*S*)-*i*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-57: (S)-5-бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-58: (S)-1-бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-59: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-метилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-60: (S)-5-бензил-N-(7-изопентил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-61: (S)-5-бензил-N-(7-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-62: (S)-1-бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-63: (S)-5-бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-64: (S)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-65: (S)-5-(2,6-дихлорбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-66: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8*H*)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-67: (S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8*H*)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-68: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-(метил-*d*3)бут-1-ин-1-ил-4,4,4-*d*3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-69: (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-(метил-*d*3)-бут-1-ин-1-ил-4,4,4-

*d*3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-70: (R)-5-бензил-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-71: (S)-5-бензил-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;

I-72: (S)-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-73: (S)-5-бензил-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-74: (3*S*,3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(((S)-3-(5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)-6-гидроксигексагидрофуро[3,2-*b*]фуран-3-илбензоат;

I-75: 5-бензил-*N*-(8-((3*R*,3*aS*,6*S*,6*aR*)-3,6-дигидроксигексагидрофуро[[3,2-*b*]фуран-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-76: метил-(S)-4-(3-(5-бензил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-иноат;

I-77: (S)-1-бензил-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамид;

I-78: (S)-5-(3-фторбензил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-79: (S)-5-(4-фторбензил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-80: (S)-5-(2-фторбензил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-81: (S)-5-бензил-*N*-(7-этинил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-82: (*S*)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(2-метилбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-83: (*S*)-1-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-84: (*S*)-1-(2,6-диметилбензил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-85: (*S*)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1-изобутил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-86: (*S*)-5-бензил-*N*-этил-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-87: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид;

I-88: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-метил-4-оксо-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-89: (*S*)-*N*-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(2-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-90: (*S*)-1-(2,6-диметилбензил)-*N*-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-91: (*S*)-5-бензил-*N*-(5-этил-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-92: (*S*)-*N*-(5-этил-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(3-фторбензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-93: (*S*)-5-бензил-*N*-(7-(3-метилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-94: (S,Z)-5-бензил-N-(7-(2-хлор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ен-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-95: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-96: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-97: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсилил)этинил)-2,3,4,5-идробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-98: (S)-N-(7-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-99: (S)-N-(5-метил-7-(3-метилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-100: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-101: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамида;

I-102: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2-фторфенокси)пиколинамида;

I-103: (S)-4-(2-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-104: (S)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-105: (S)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-106: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-фторфенокси)пиколинамида;

I-107: (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-108: (S)-N-(7-изопентил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-109: (S)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-

- 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-110: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-111: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-112: (S)-4-(2-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-113: (R)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-114: (S)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-115: (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-116: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-117: (S)-N-(5-метил-7-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-118: (S)-4-(2,6-дифторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-119: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-6-метил-4-феноксипиколинамида;
- I-120: (S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-121: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-122: (S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-123: (S)-N-(7-((4-гидрокси-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-124: (S)-4-(2,6-диметилфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-125: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-

метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-126: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-127: (S)-N-(5-метил-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-128: (S)-N-(7-((3-метоксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-129: (S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-130: (S)-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил(3-морфолинопропил)карбамата;

I-131: (S)-N-(7-((4-гидрокси-1-(4-феноксипиколиноил)пиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-132: (S)-N-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-133: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-134: (S)-N-(7-((1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамида;

I-135: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-136: (S)-N-(7-((3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-137: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-138: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(5-метил-7-(5-(метиламино)-3-метилпент-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-139: (S)-N-(7-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-140: (S)-N-(7-(3,3-диметил-4-морфолинобут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-

- 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-141: трет-бутил-((S)-1-((2,2-диметил-4-((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил)окси)-1-оксопропан-2-ил)-12-азанкарбоксилата;
- I-142: 2,2-диметил-4-((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил-L-аланината;
- I-143: (S)-N-(7-(3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-144: (S)-4-((2,2-диметил-4-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;
- I-145: (2R,3R)-2,3-диацетокси-4-((2,2-диметил-4-((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;
- I-146: (S)-N-(7-(3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-147: (R)-4-(3-((5-метил-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;
- I-148: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-149: (S)-N-(7-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-150: (S)-N-(7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-151: (S)-N-(7-(3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-152: (S)-4-циклобутоксид-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-153: (S)-4-циклобутоксид-N-(7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-154: (S)-N-(7-(3-метоксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

- I-155: (S)-N-(7-((3-метокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-156: (S)-4-(циклопентилокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-157: (S)-4-(циклопентилокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- I-158: (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-159: метил-(S)-3-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропиолата;
- I-160: 3-(((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-валината;
- I-161: (S)-3-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропиоловой кислоты;
- I-162: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-метоксипиколинамида;
- I-163: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-метоксипиколинамида;
- I-164: 3-(((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил L-валинатной соли бензолсульфоновой кислоты;
- I-165: (S)-4-((3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты трис-соли;
- I-166: (S)-N-(7-((3-фтор-1-изопропилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-167: (S)-N-(7-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида гидрохлорида;
- I-168: (S)-N-(7-((3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-169: (S)-N-(7-((1-(циклопропилметил)-3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-170: (S)-4-((4-(3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;

I-171: 4-((S)-3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил-L-аланината;

I-172: 4-((S)-3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил-L-валината;

I-173: (S)-2,2-диметил-4-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-илдигидрофосфата;

I-174: (S)-4-(3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-илдигидрофосфата.

I-175: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-177: (S)-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида

I-178: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-179: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-180: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-181: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-182: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-183: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-184: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-

азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-187: (S)-5-бензил-N-(7-(3-хлор-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-188: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-189: (S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-190: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(феноксид5)пиколинамид;

I-191: (S)-N-(7-((1-ацетил-3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-194: 3-(((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L- аланинатная соль трифторуксусной кислоты;

I-195: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-изопропилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-196: (S)-N-(7-((1-(циклопропилметил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-197: (S)-N-(7-((1-ацетил-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-198: (S)-N-(7-((1-(этилкарбамоил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-199: (S)-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-илэтилкарбамата;

I-200: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-неопентилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-203: (S)-N-(5-метил-7-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид;

I-204: (S)-N-(7-(3-(бутиламино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-

- 2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-205: (S)-N-(7-(3-((4-фторбензил)амино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-206: (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-морфолинобут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-207: (S)-N-(7-((4-гидрокси-1,1-диоксидотetraгидро-2H-тиопиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-208: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-оксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-209: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1,1-диоксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-210: (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(пирролидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-211: (S)-N-(7-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- I-212: (S)-4-бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-213: (S)-4-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-214: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-215: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-216: (S)-4-бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-217: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-218: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-219: (S)-4-бензил-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-

оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-220: (S)-4-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-метил-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-221: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-222: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-223: (S)-3-(4-фторбензил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-224: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((2-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-225: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((6-гидрокси-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-226: (S)-N-(7-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-227: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-228: (S)-4-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-229: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-230: (S)-4-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-метил-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-231: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-3-(4-фторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

1-карбоксамид;

I-232: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(4-фторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-233: (S)-5-бензил-N-(7-((3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-234: (S)-5-бензил-N-(7-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксамид;

I-235: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;

I-236: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид;

I-237: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2,4-дифторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-238 : (S)-4-(2,4-дифторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-239: (S)-4-(2,4-дифторбензил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

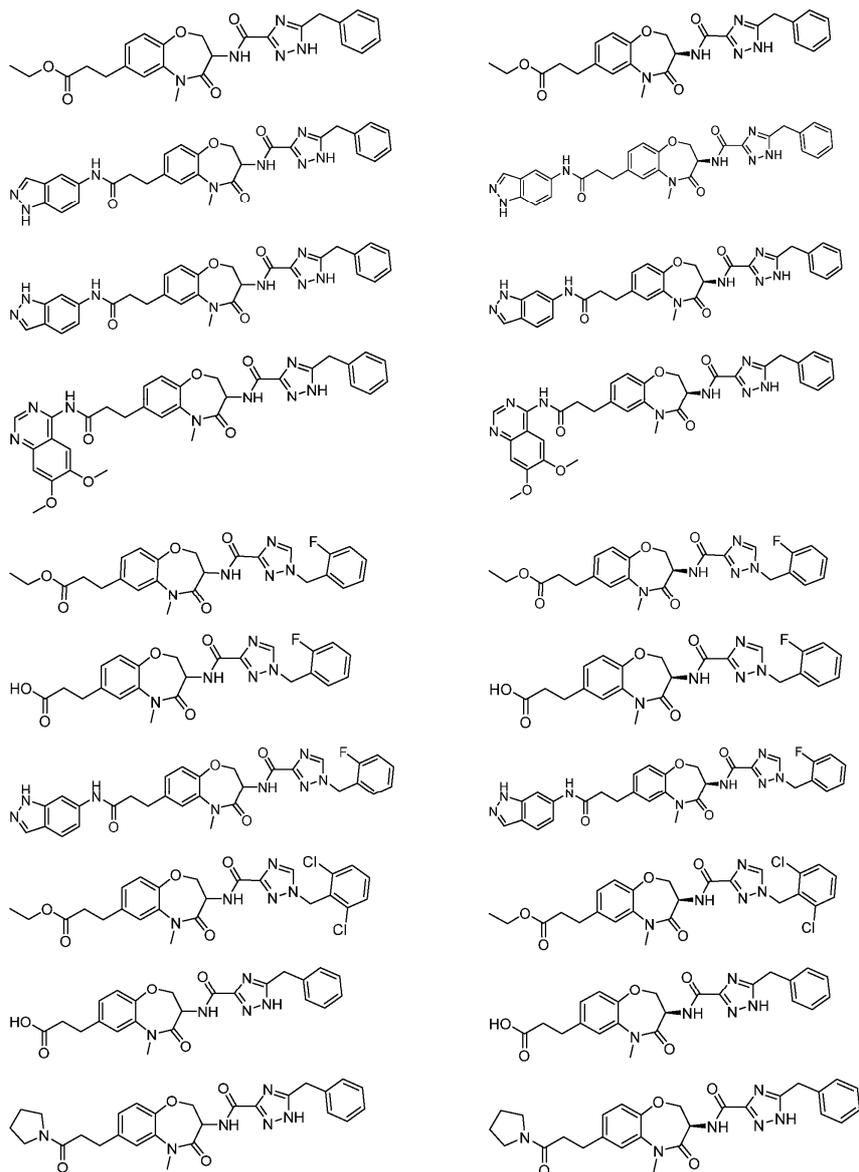
I-240: Трет-бутил-(S)-(4-(3-(4-(2,4-дифторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил)карбамата;

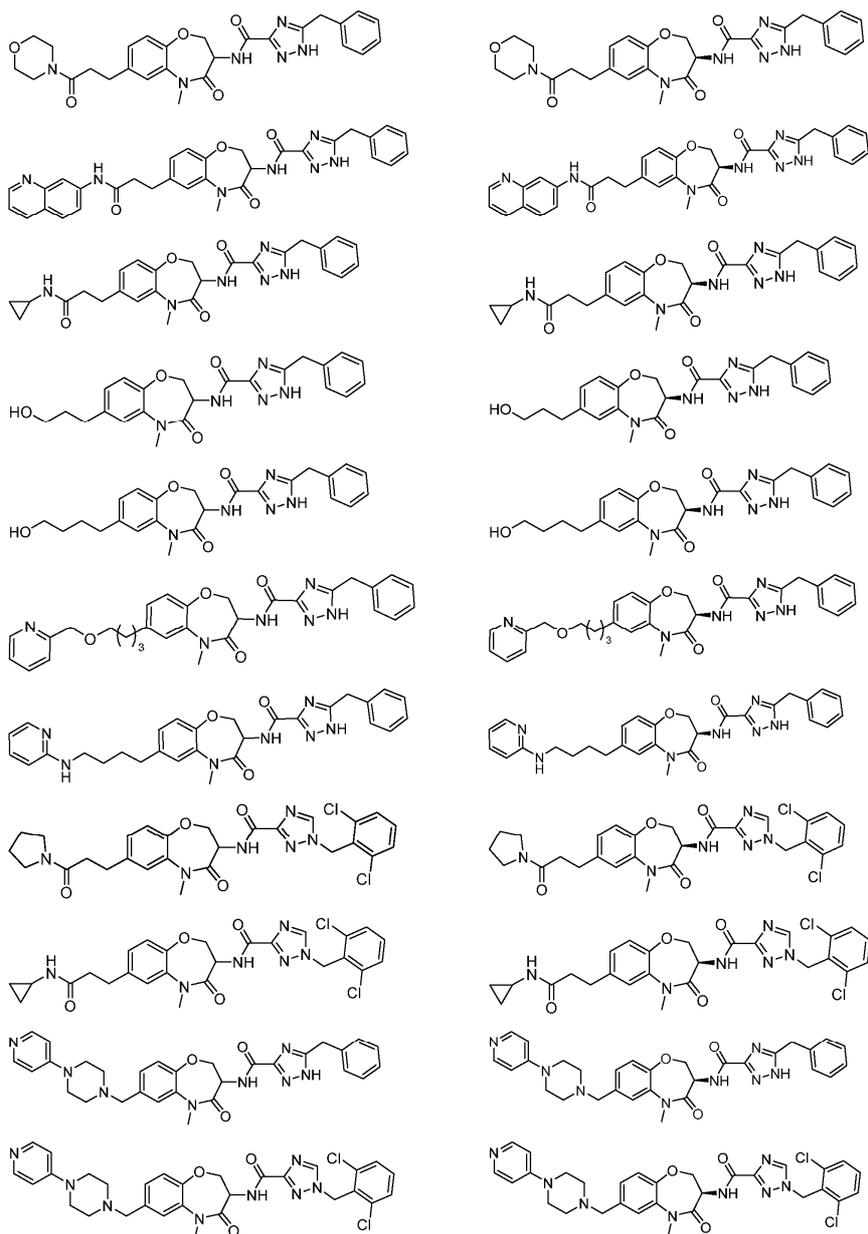
I-241: (S)-N-(7-(4-амино-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2,4-дифторбензил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид гидрохлорида;

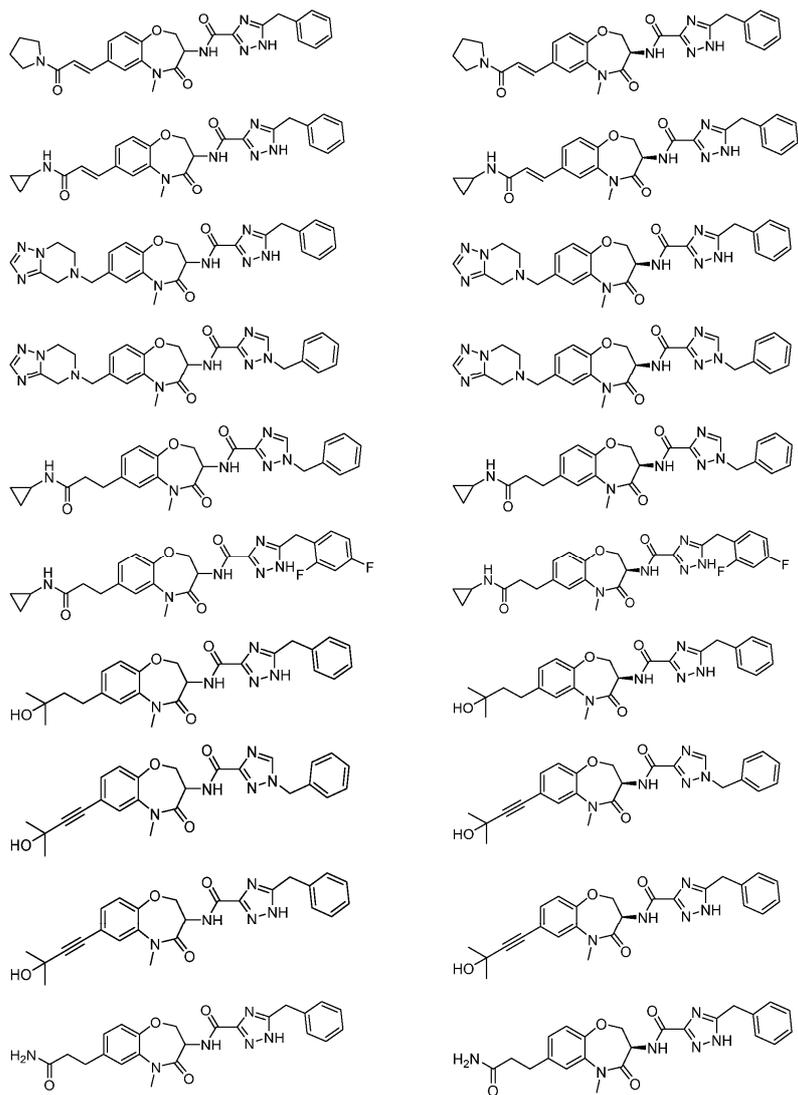
II-16: (S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

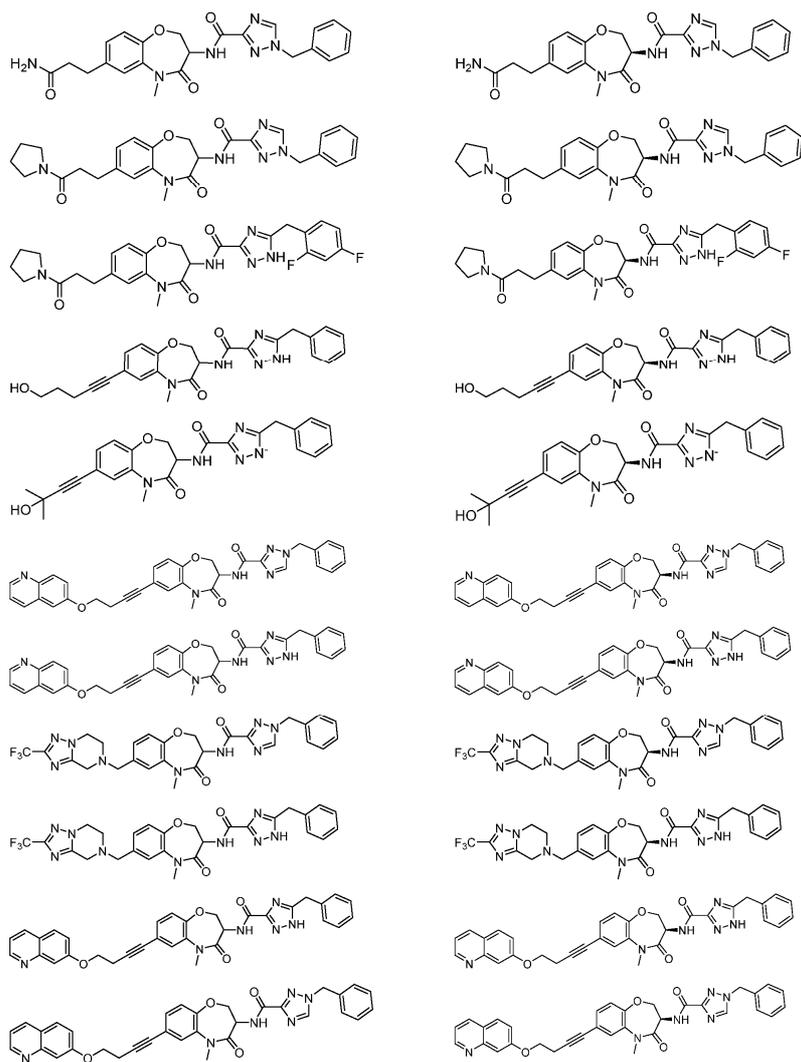
II-17: (S)-4-(4-цианофенокси)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

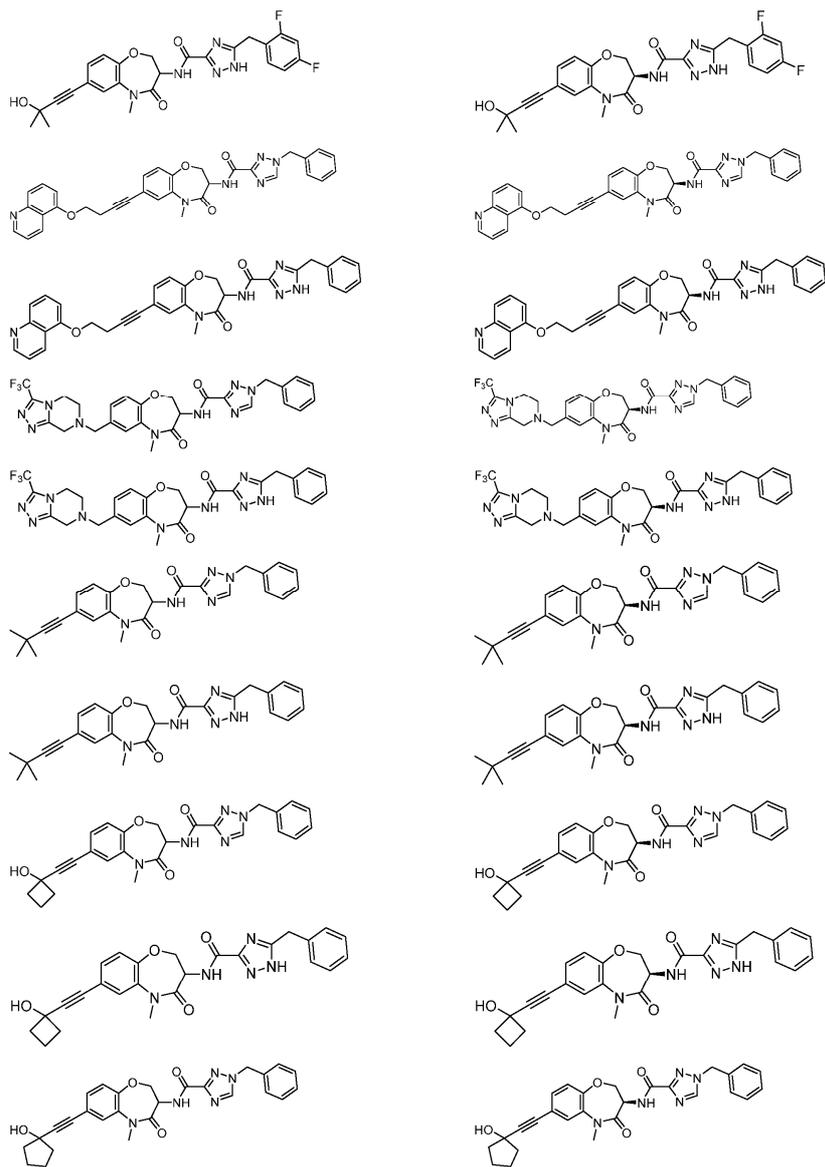
- П-18: (S)-4-(4-цианофенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- П-19: (S)-4-(4-цианофенокси)-N-(7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- П-20: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фенилпиколинамида;
- П-21: (S)-4-(3-цианофенокси)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;
- П-22: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)пиколинамида;
- П-23: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-метоксифенил)пиколинамида;
- П-24: (S)-N-(7-(3-амино-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-25: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-26: (S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-27: (S)-N-(5-метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-28: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-31: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-32: (S)-N-(7-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-33: (S)-N-(7-((6-цианопиридин-2-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-35: (S)-N-(7-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;
- П-36: (S)-N-(7-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида; или
- П-39: N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(пирролидин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида.

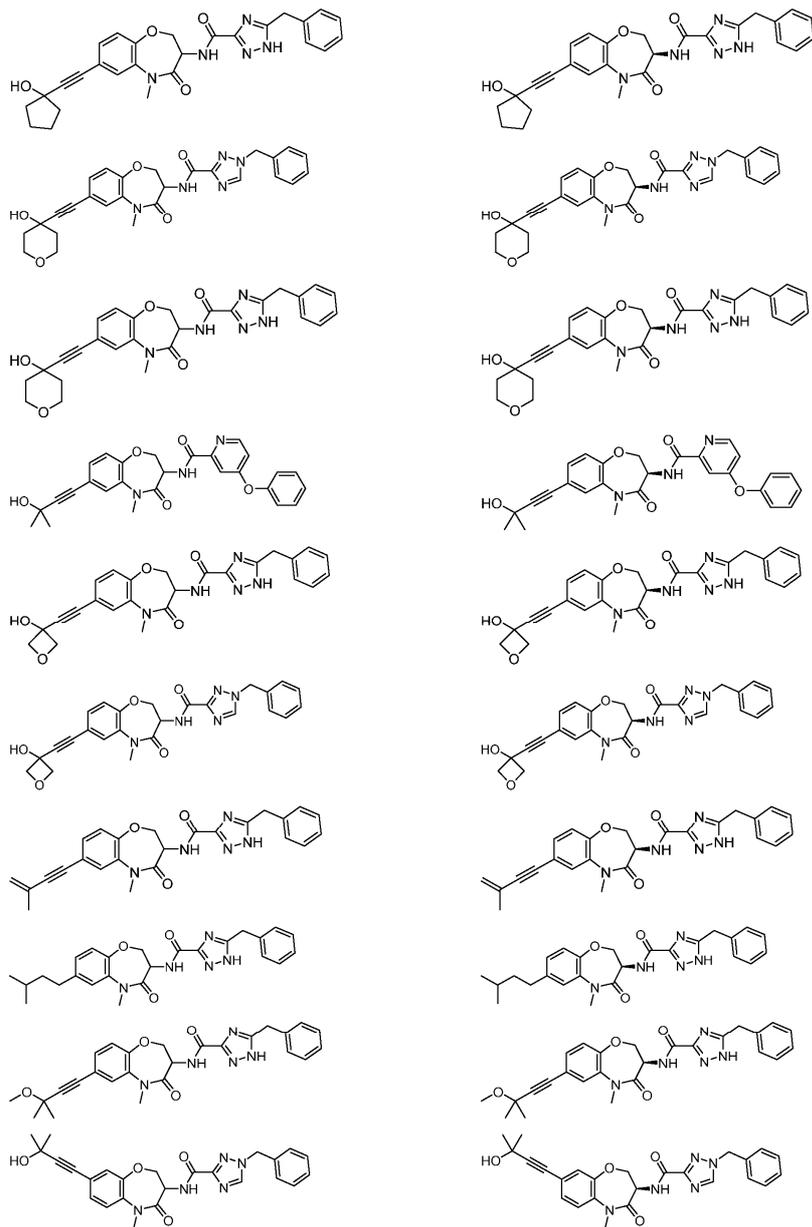


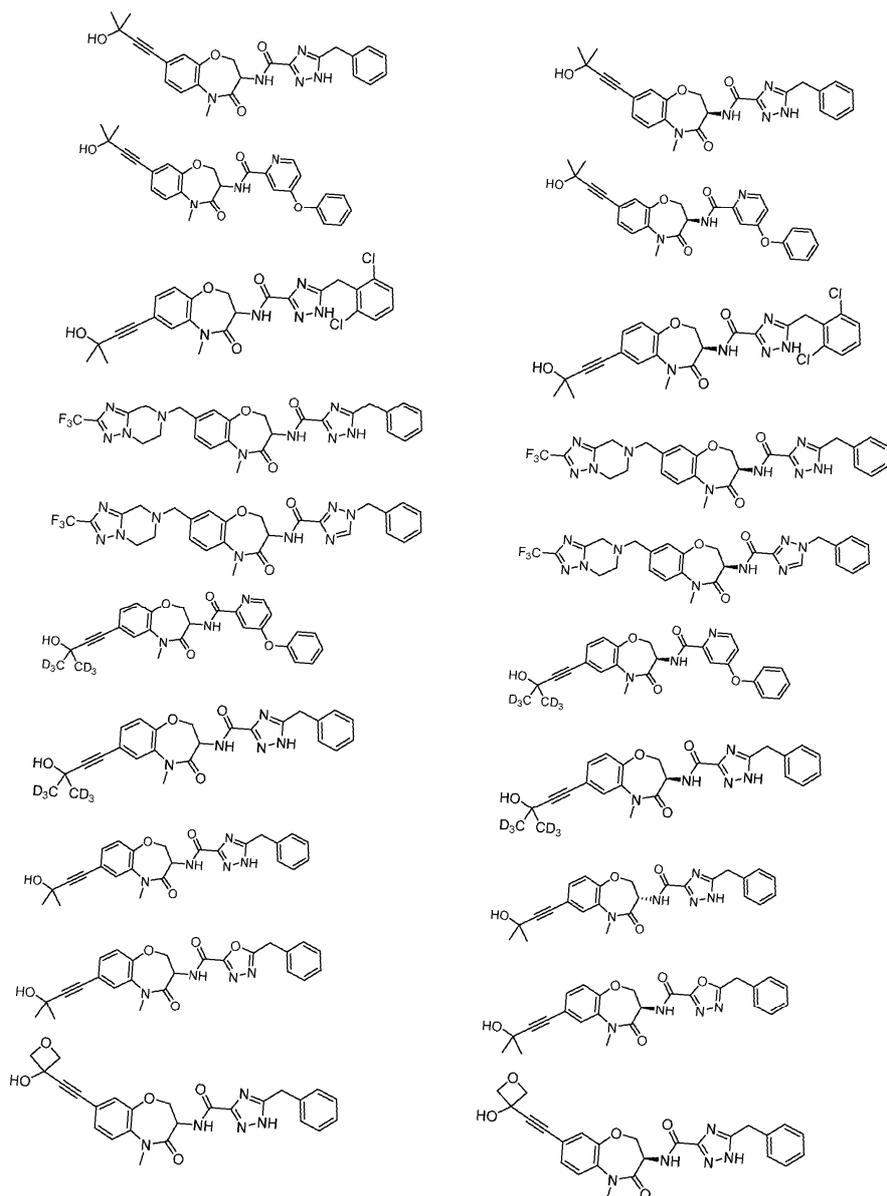


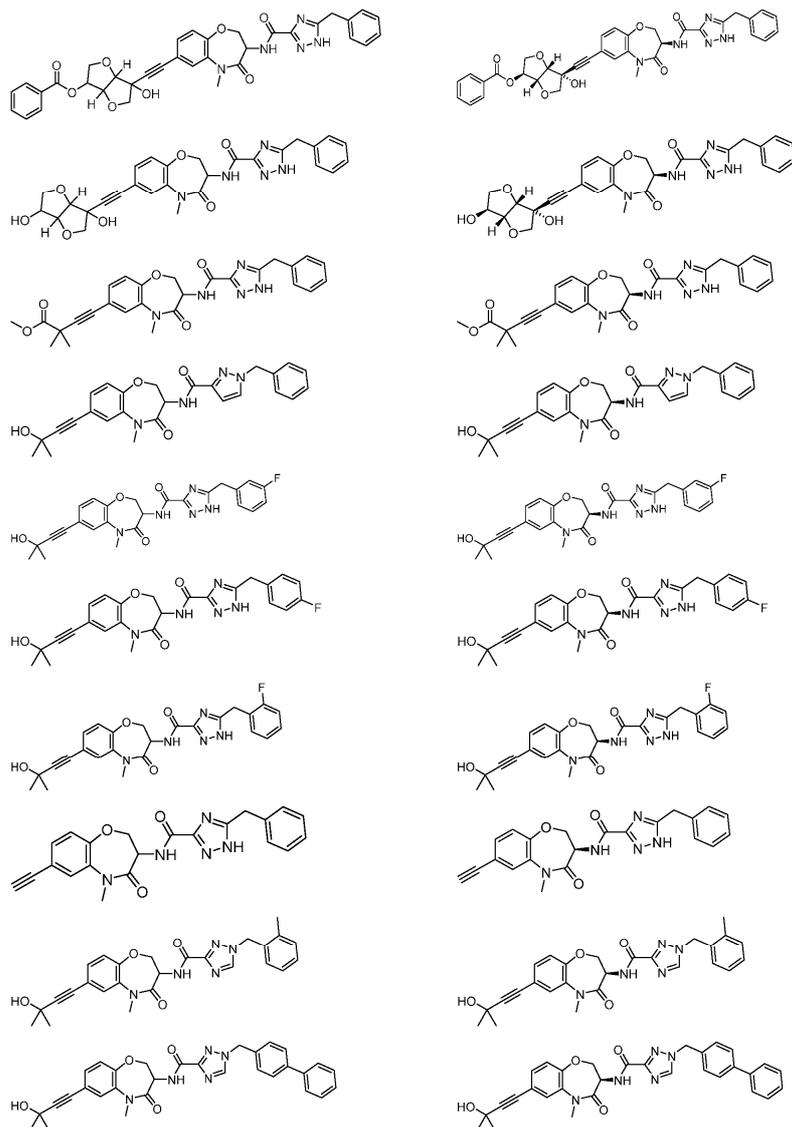


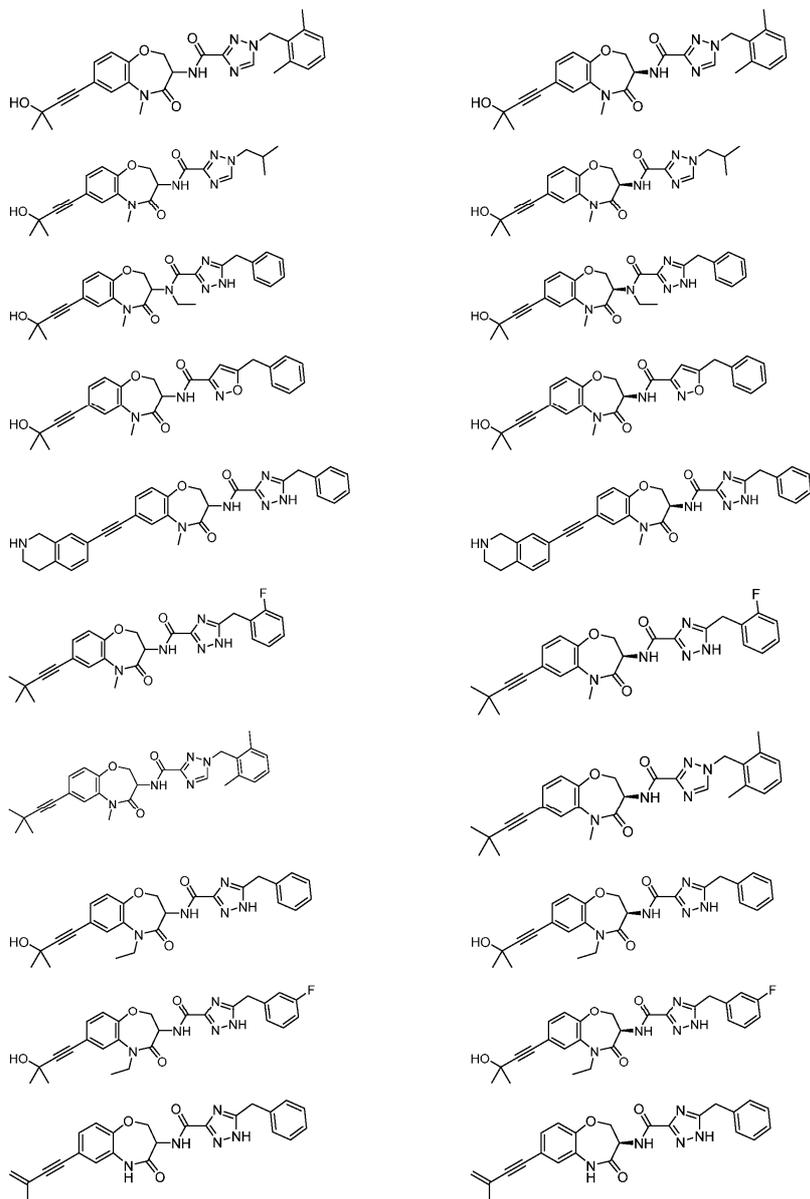


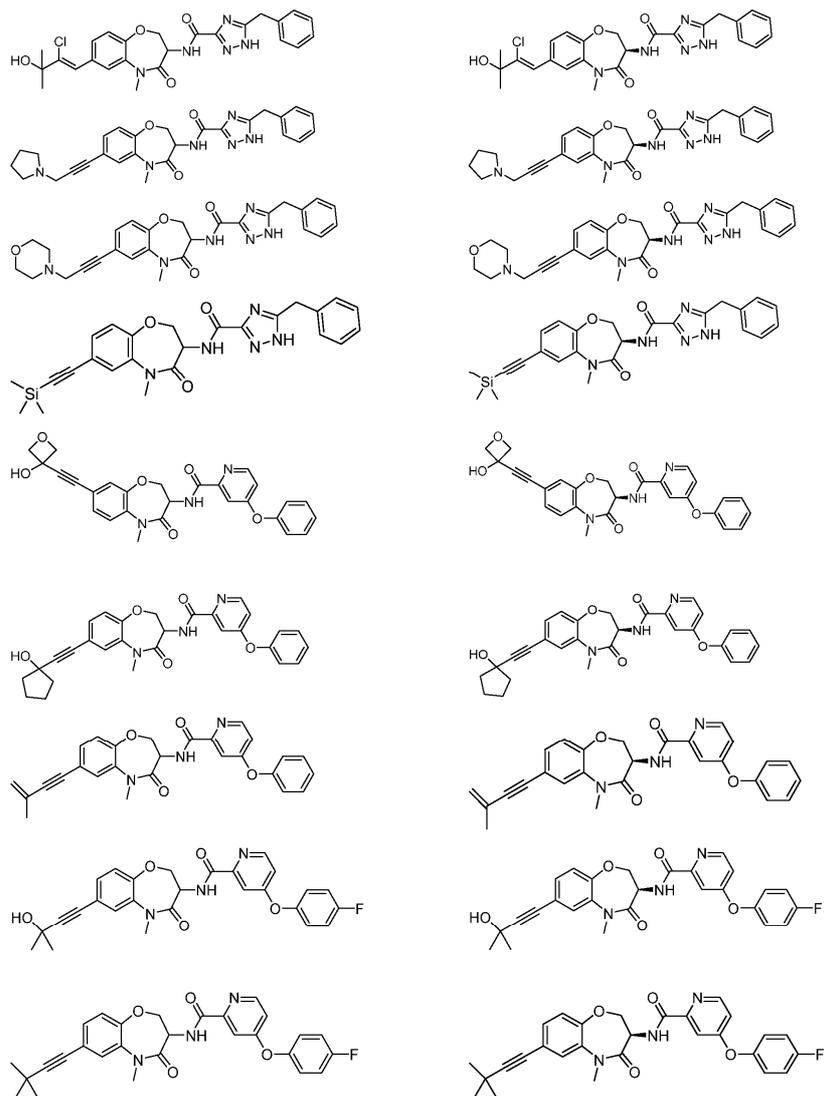


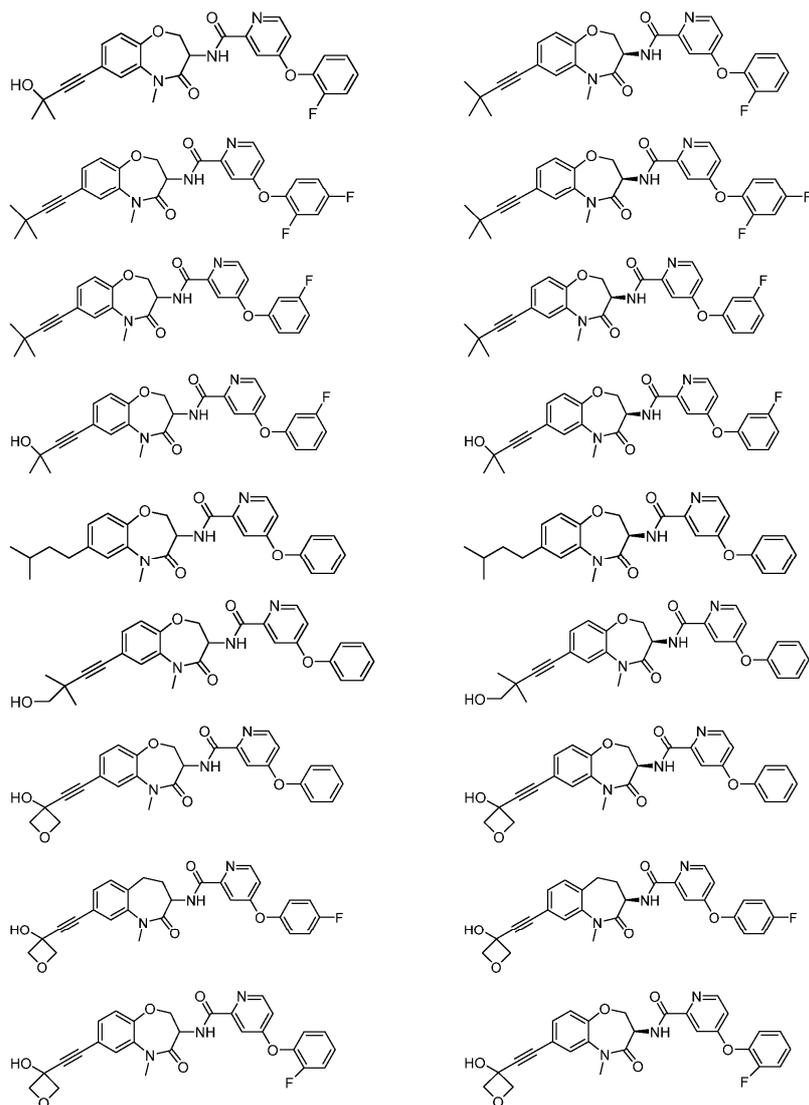


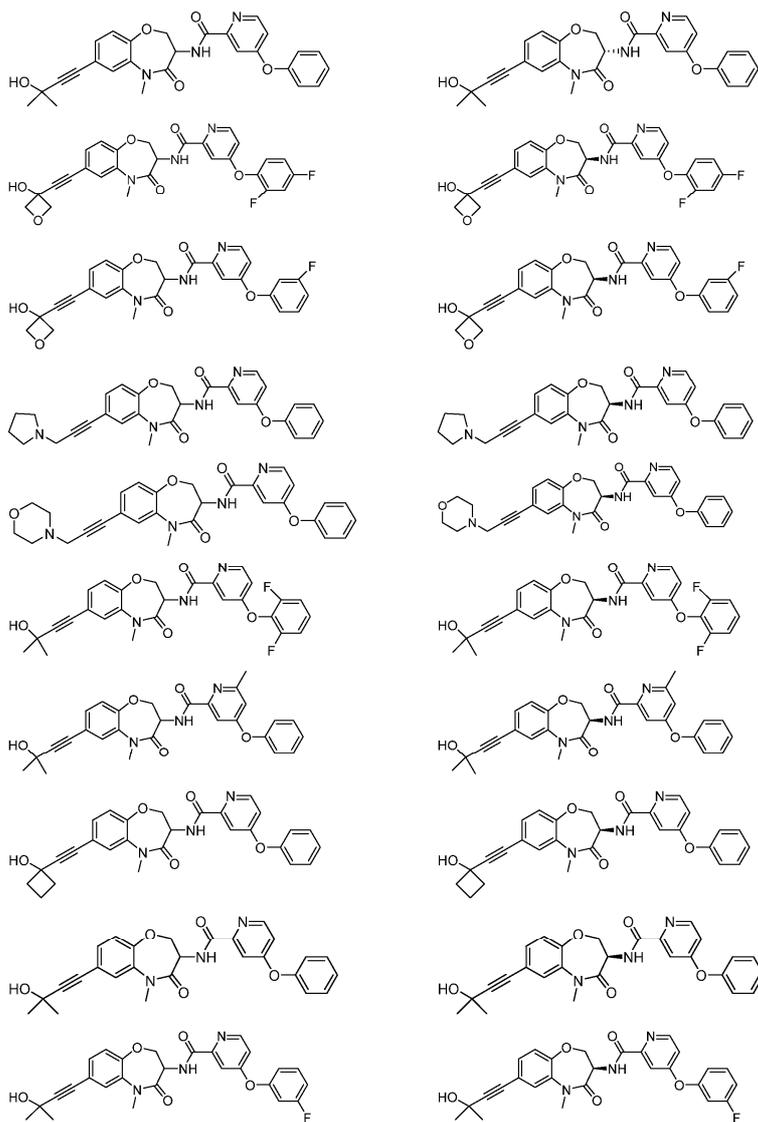


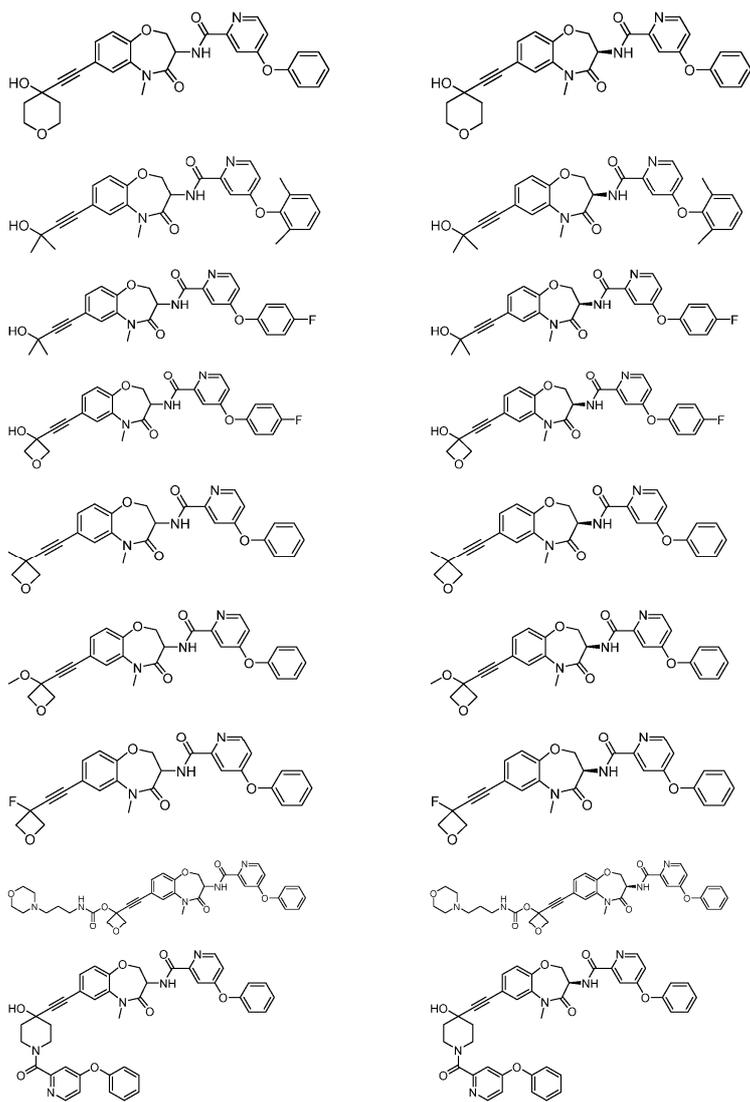


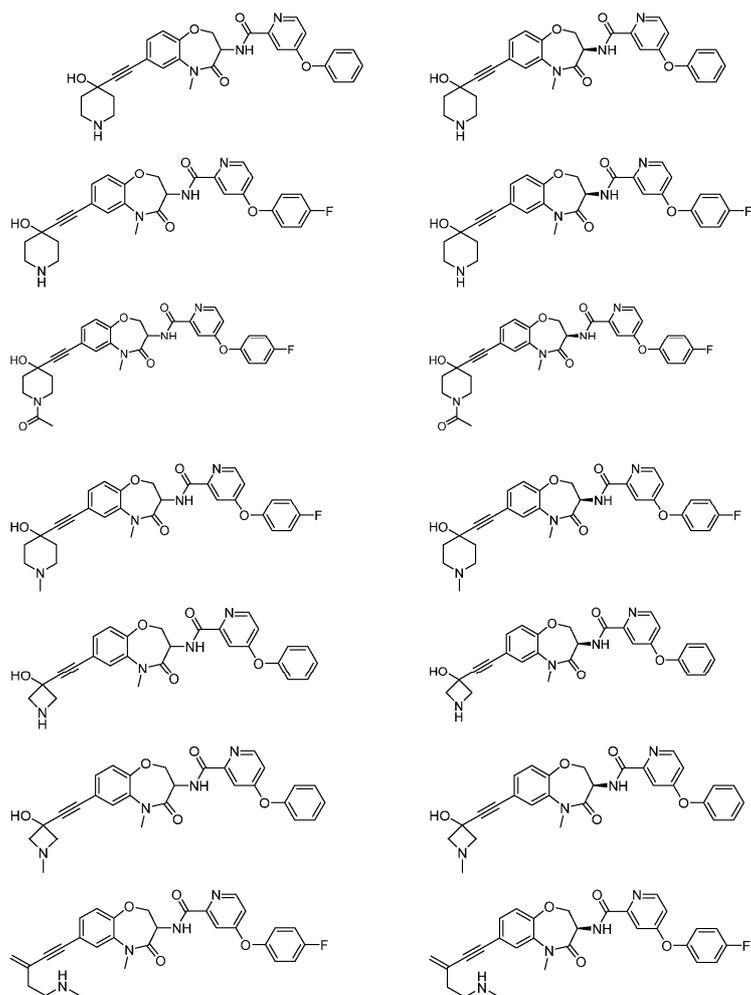


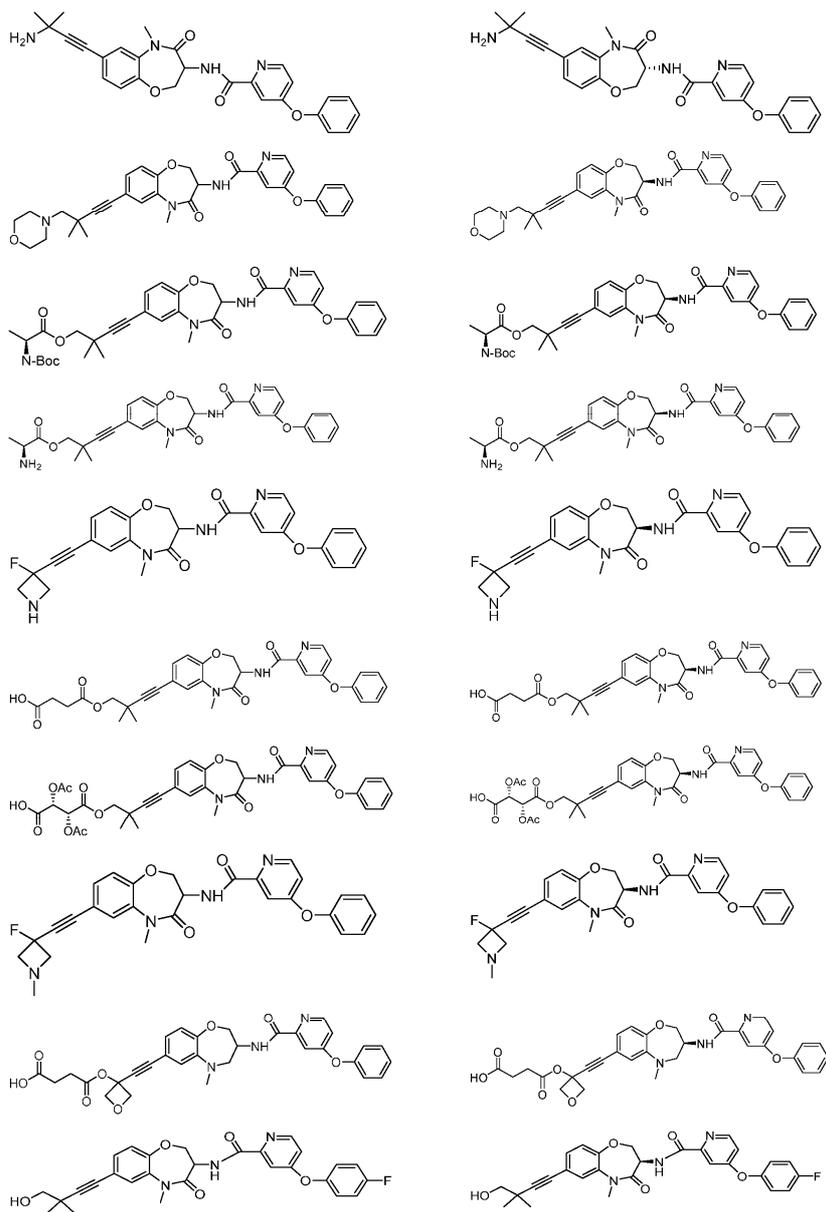


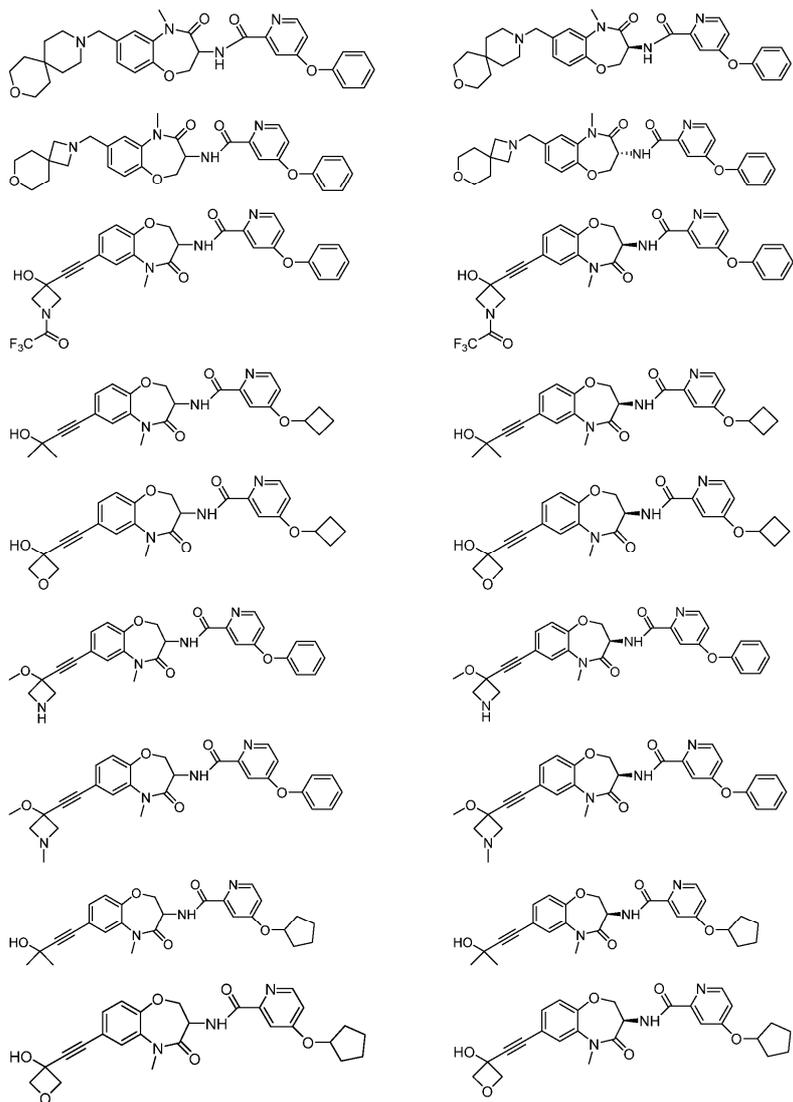


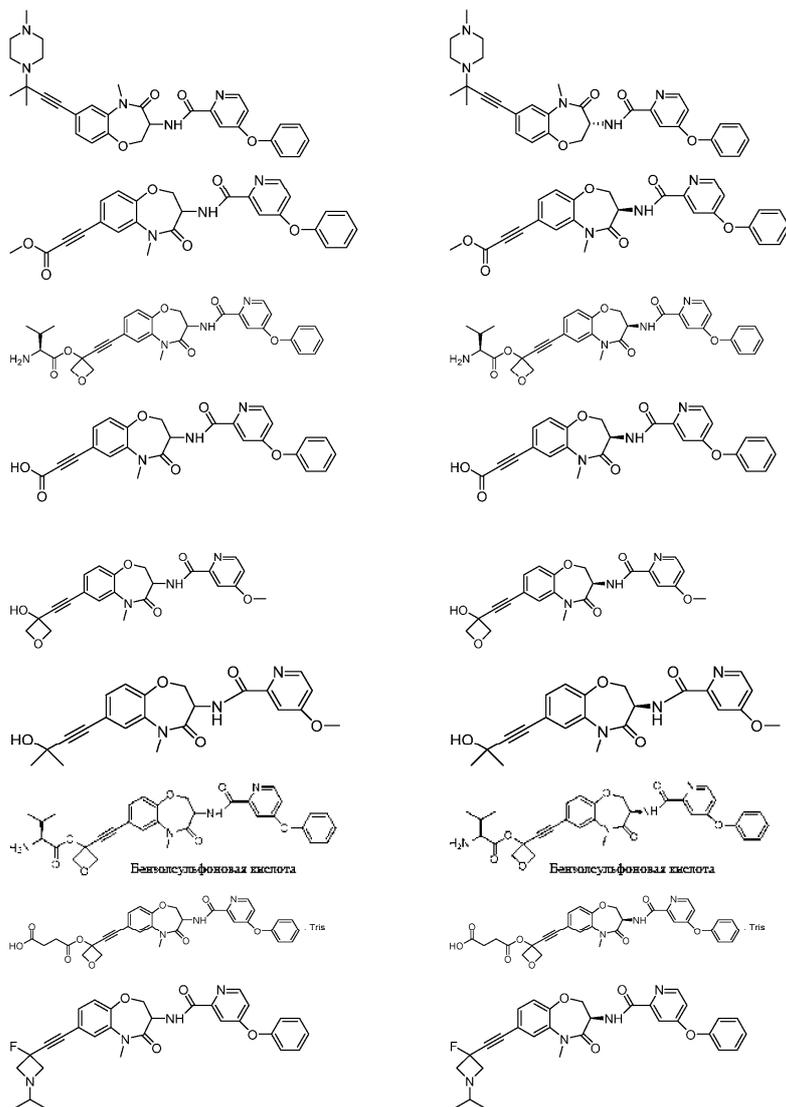


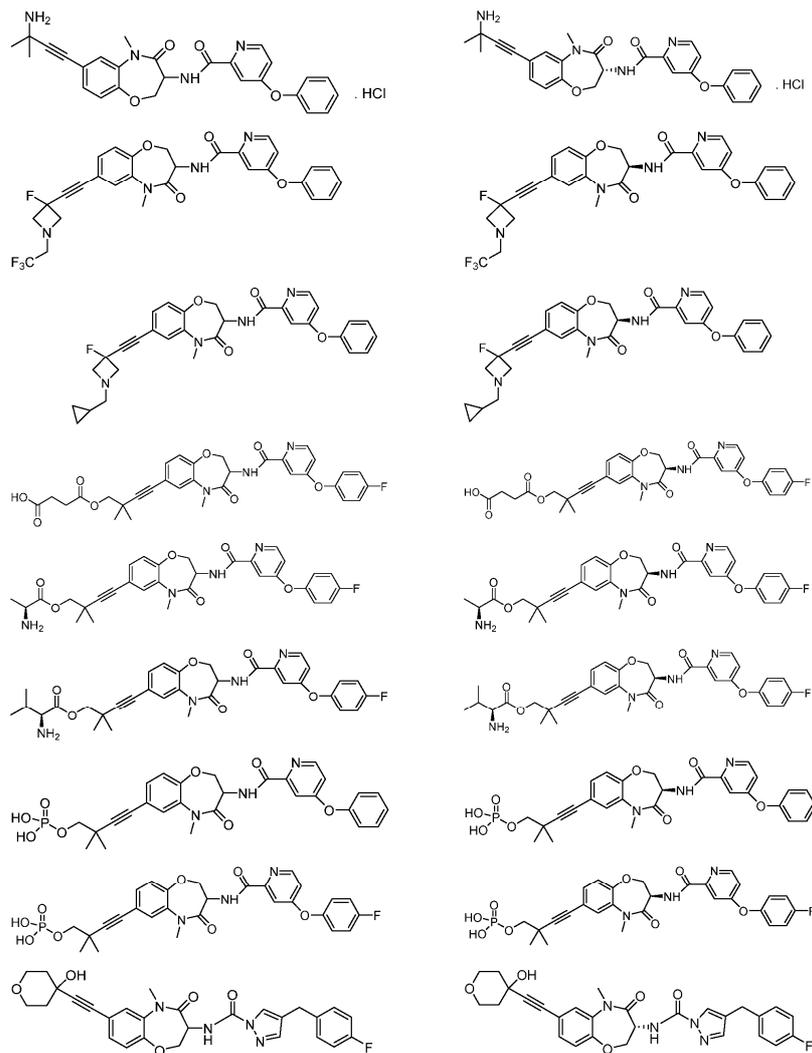


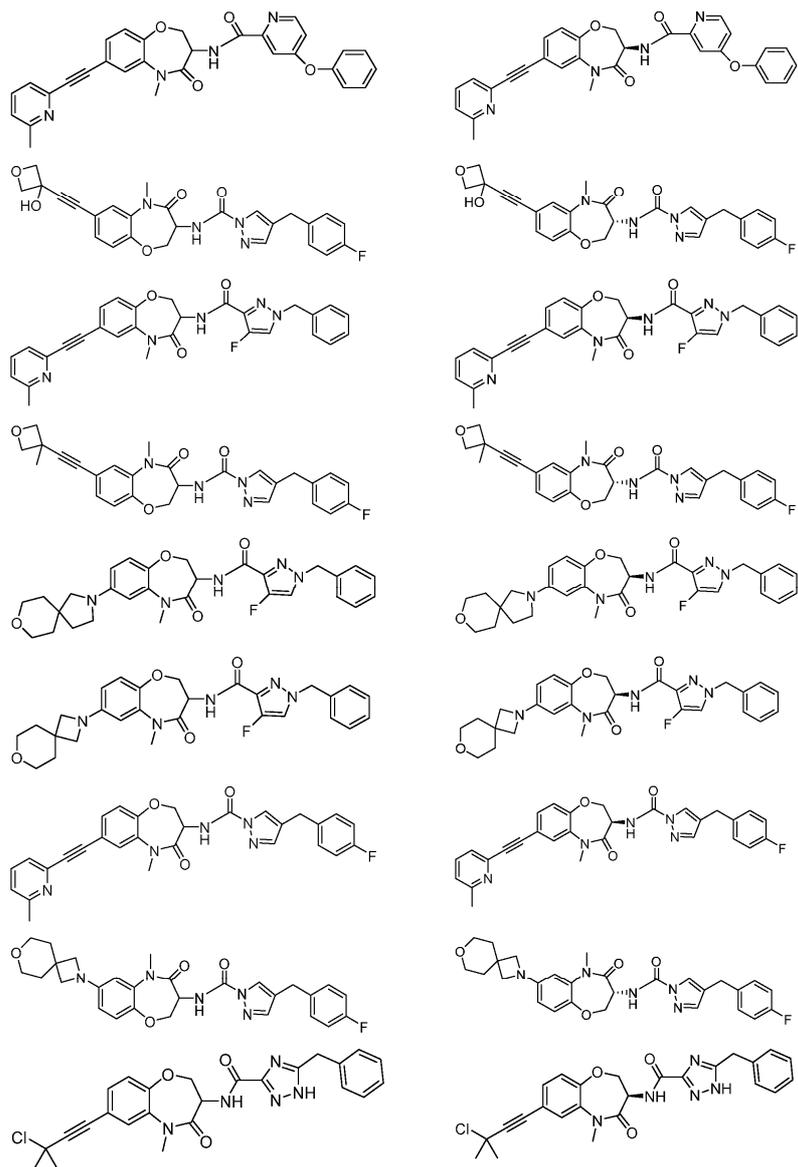


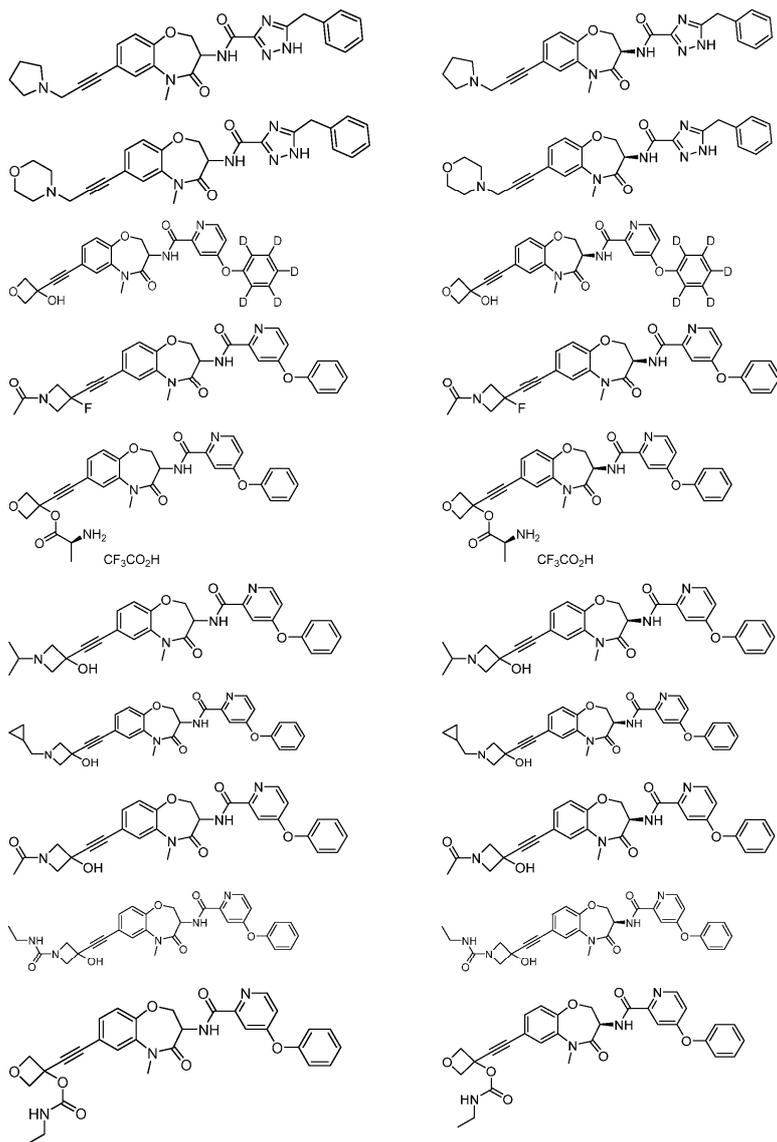


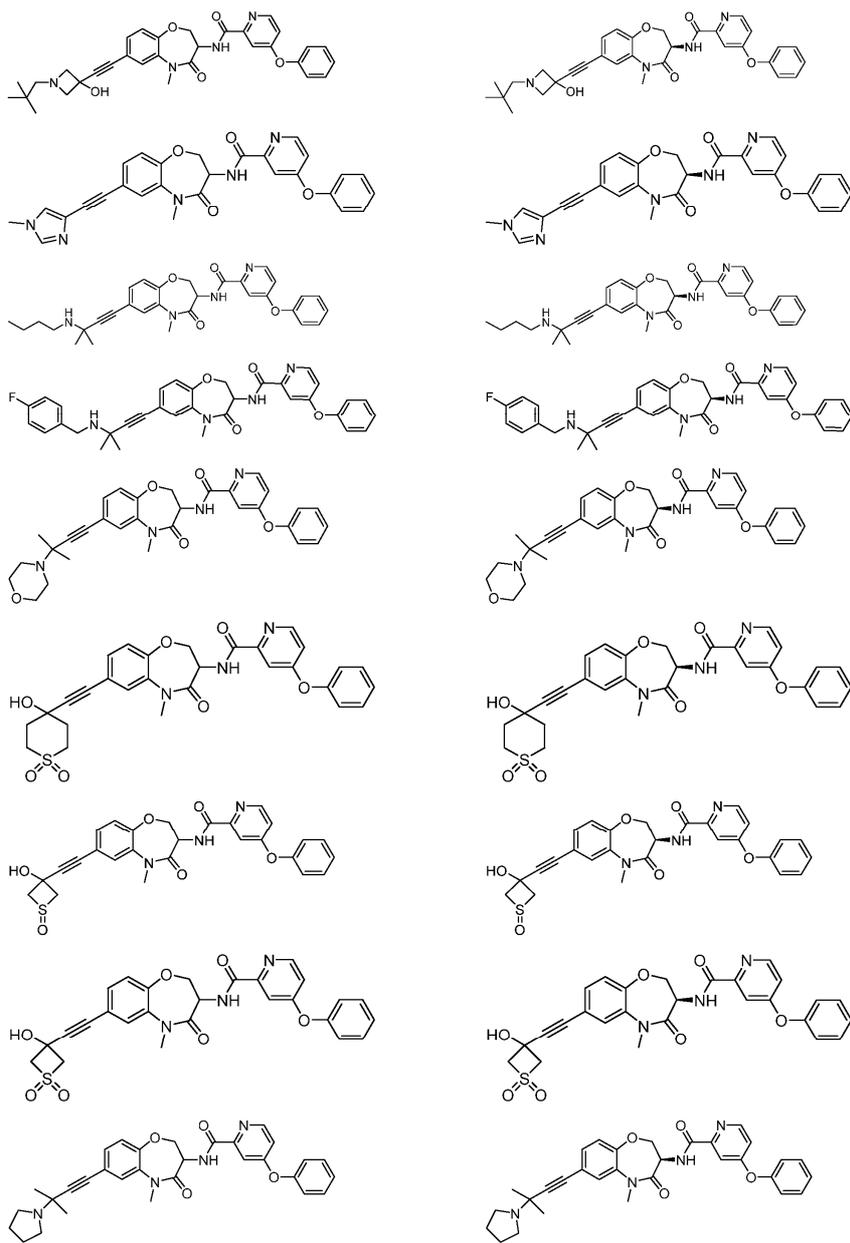


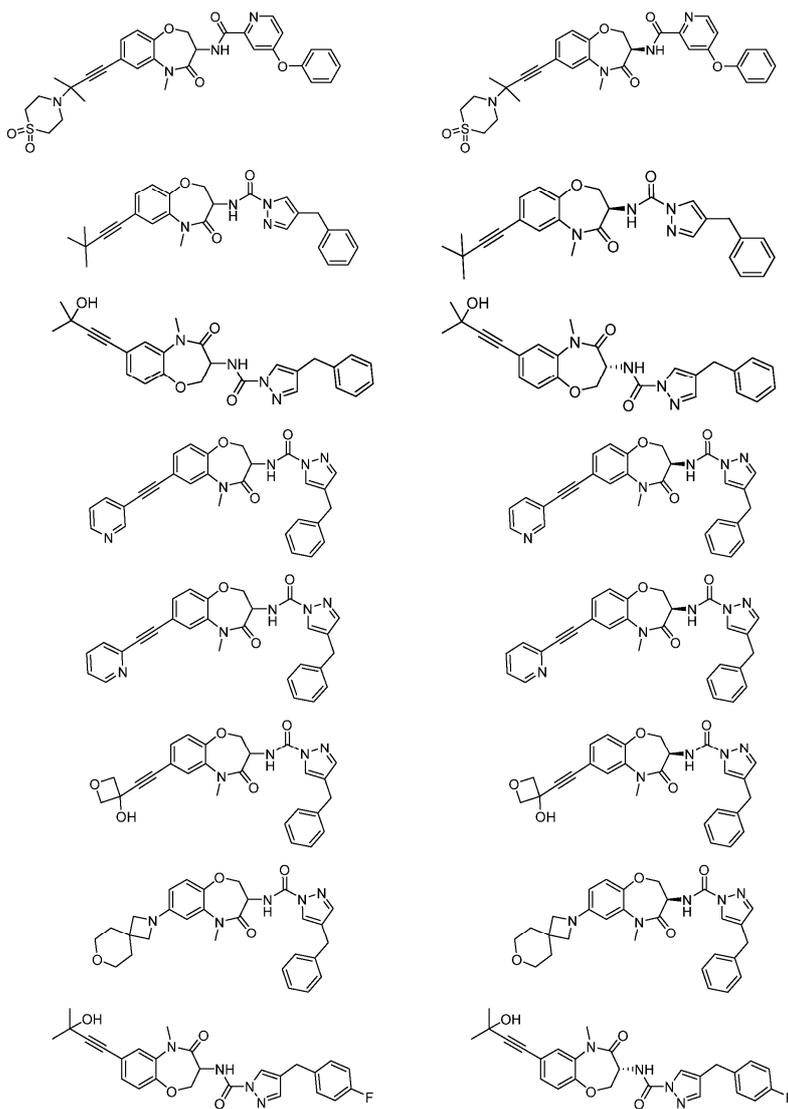


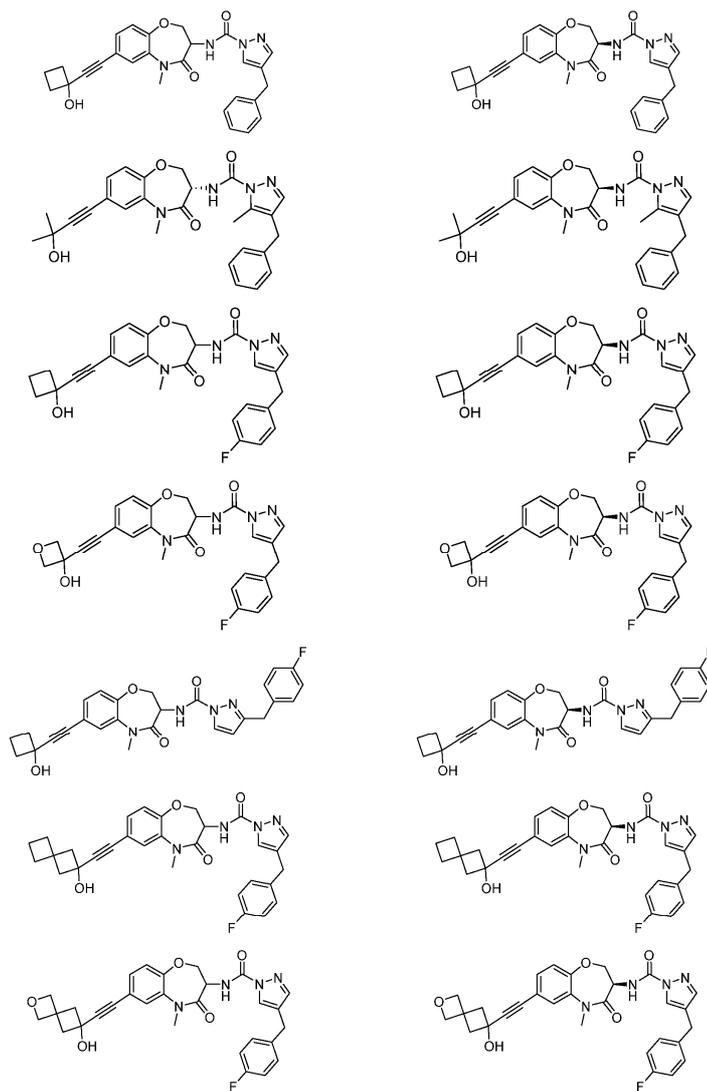


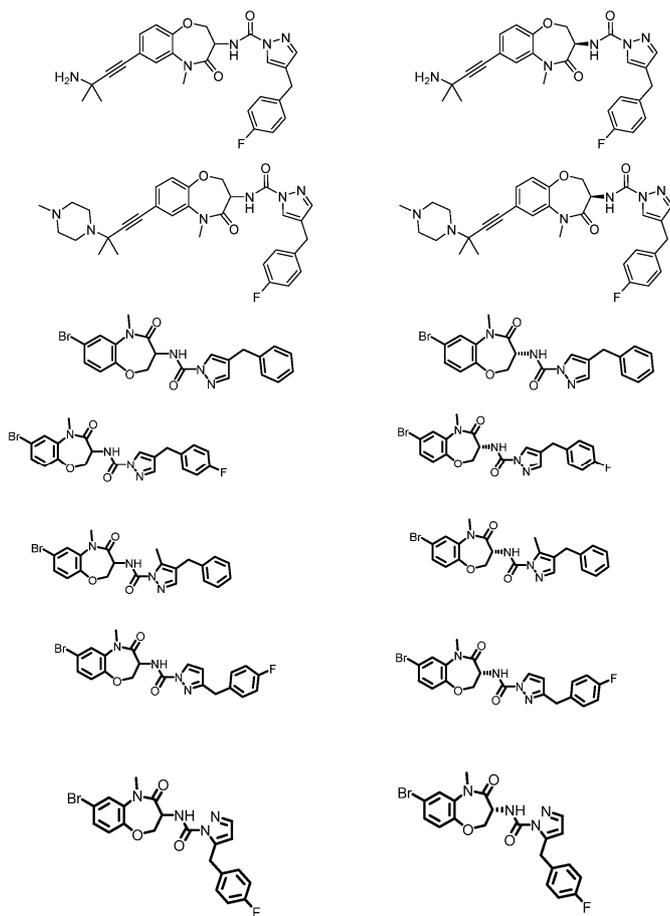


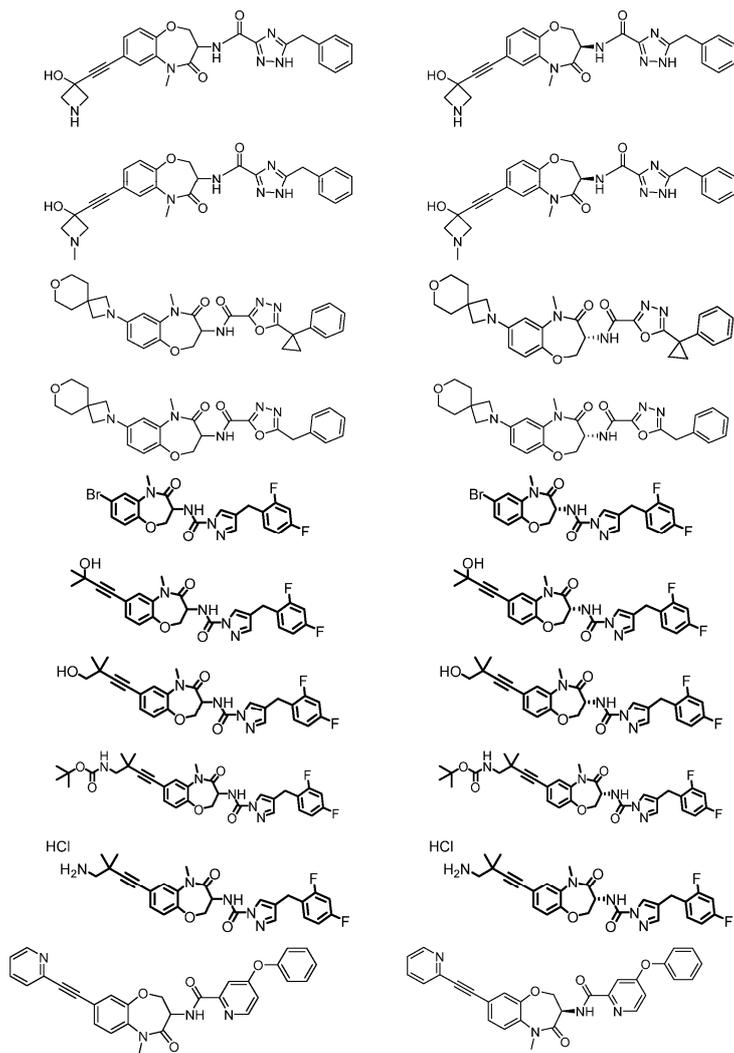


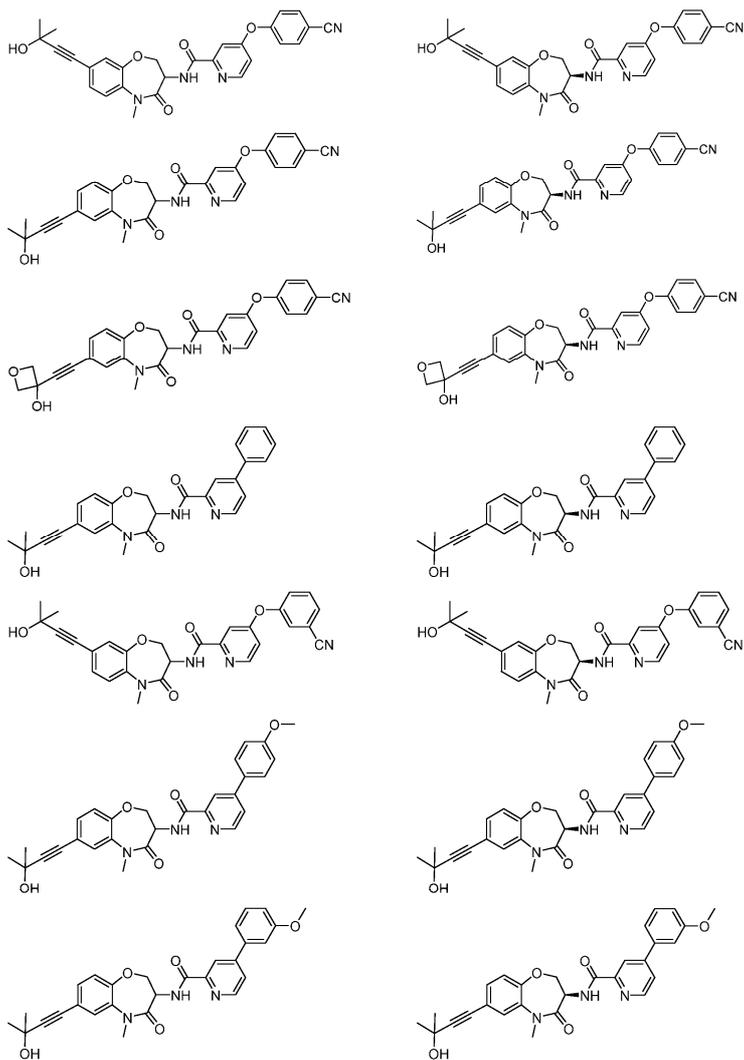


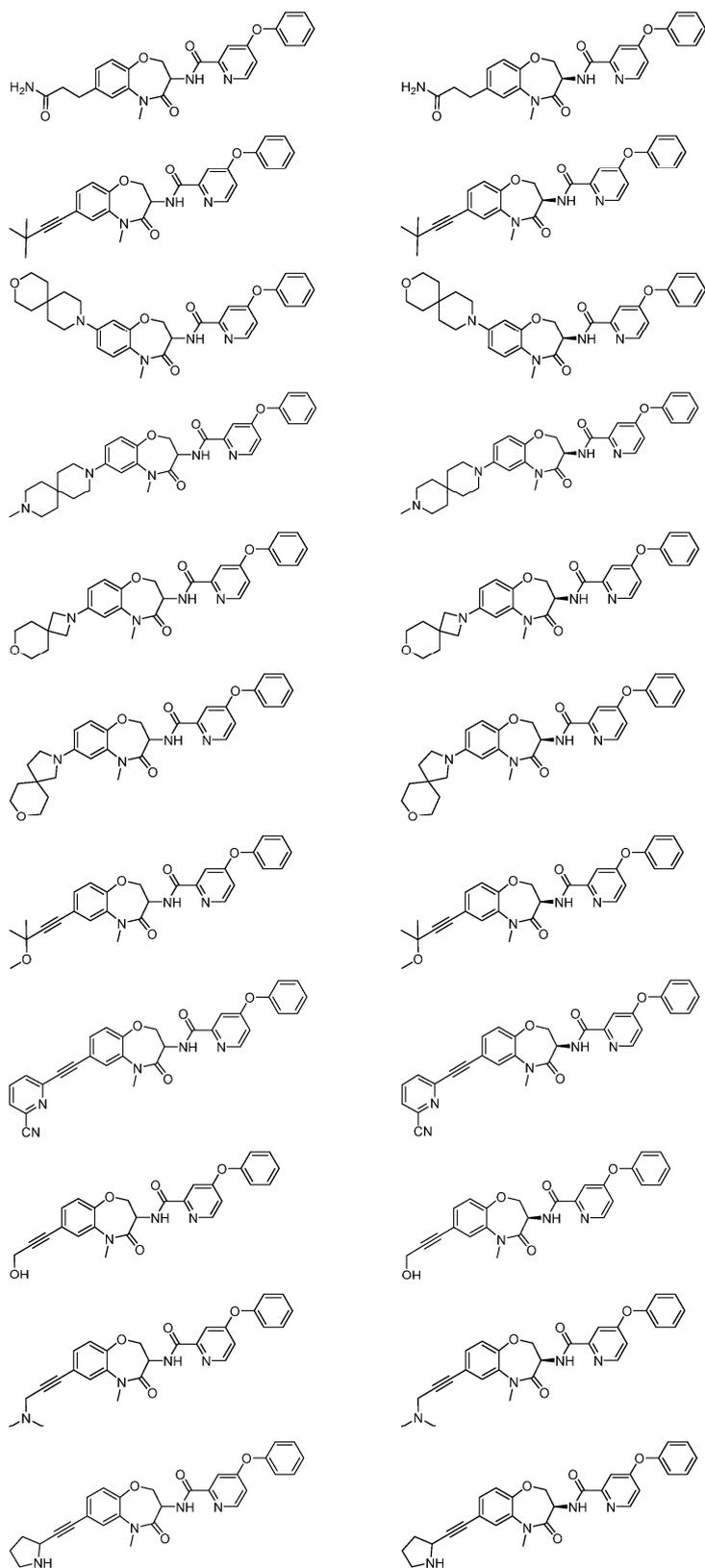












В некоторых вариантах осуществления одно или более соединений могут быть включены в фармацевтическую композицию или лекарственное средство, а в некоторых вариантах осуществления соединение или соединения могут находиться в форме исходного соединения или фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопного аналога или пролекарства. Фармацевтическая композиция обычно включает по меньшей мере один дополнительный компонент, отличный от раскрытого соединения или соединений, такой как фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, адъювант, дополнительный терапевтический агент (описанный в следующем разделе) или любую их комбинацию.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть включены в фармацевтические композиции для различных целей, например, для разбавления фармацевтической композиции для доставки субъекту, для облегчения переработки состава, для придания составу благоприятных свойств материала, для облегчения диспергирования из устройства доставки, для стабилизации состава (например, антиоксиданты или буферы), для придания приятного или приятного вкуса или консистенции составу, или тому подобного. Фармацевтически приемлемое(ые) вещество(а) может включать фармацевтически приемлемый носитель(и). Примеры вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими: моно-, ди- и полисахариды, сахарные спирты и другие полиолы, такие как лактоза, глюкоза, рафиноза, мелезитоза, лактитол, мальтит, трегалоза, сахароза, маннит, крахмал или их комбинации; поверхностно-активные вещества, такие как сорбиты, дифосфатидилхолин и лецитин; объемообразующие вещества; буферы, такие как фосфатный и цитратный буферы; антиадгезивы, такие как стеарат магния; связующие вещества, такие как сахариды (включая дисахариды, такие как сахароза и лактоза), полисахариды (такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, простые эфиры целлюлозы (такие как гидроксипропилцеллюлоза), желатин, синтетические полимеры (такие как поливинилпирролидон, полиалкиленгликоли); покрытия (такие как простые эфиры целлюлозы, включая гидроксипропилметилцеллюлозу, шеллак, зеин кукурузного белка и желатин); антиадгезивные вещества (такие как энтеросолубильные покрытия); разрыхлители (такие как кросповидон, сшитая натрий-карбоксиметилцеллюлоза и гликолят крахмала натрия); наполнители (такие как двухосновный фосфат кальция, растительные жиры и масла, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит, сорбит, карбонат кальция и стеарат магния); ароматизаторы и подсластители (такие как мята, вишня, анис, персик, абрикос или лакрица, малина и ваниль; смазывающие вещества (например, минералы, например, тальк или диоксид кремния, жиры, например, растительный стеарин, стеарат магния или стеариновая кислота); консерванты (например, антиоксиданты, представленные витамином А, витамином Е, витамином С, ретинилпальмитатом и селеном, аминокислотами, представленными цистеином и метионином, лимонной кислотой и цитратом натрия, парабенами, на примере метилпарабена и пропилпарабена); красители; компрессионные средства; эмульгаторы; инкапсулирующие агенты; десны; грануляторы; и их комбинации.

#### В. Комбинации терапевтических агентов

Соединения, описанные в данном документе, можно использовать по отдельности, в комбинации друг с другом, в отдельных фармацевтических композициях, вместе в одном фармацевтическом составе, или в качестве дополнения, или в сочетании с другими установленными методами лечения. Соединение или соединения или композиция, содержащая соединение (или соединения), может быть введена однократно или многократно. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с другими терапевтическими агентами, подходящими для лечения расстройства или состояния. Эти другие терапевтические агенты можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, тем же способом введения или другим путем, что и соединения, раскрытые в настоящем документе. Для последовательного введения соединение(я) и терапевтическое средство(я) можно вводить таким образом, чтобы период действия по меньшей мере одного соединения и терапевтического средства перекрывался с периодом действия по меньшей мере одного другого соединения и/или терапевтического агента. В иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, эффективный период времени вводимого первого компонента может перекрываться с эффективными периодами времени второго, третьего и четвертого компонентов, но эффективные периоды времени второго, третьего и четвертого компонентов независимо друг от друга могут пересекаться или не пересекаться друг с другом. В другом иллюстративном варианте осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, период действия первого вводимого компонента перекрывается с периодом действия второго компонента, но не периодом действия третьего или четвертого; эффективный период времени второго компонента перекрывается с периодом действия первого и третьего компонентов; и эффективный период времени четвертого компонента перекрывается только с периодом действия третьего компонента. В некоторых вариантах осуществления эффективные периоды времени всех соединений и/или терапевтических агентов перекрываются друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят с другим терапевтическим средством, таким как анальгетик, антибиотик, антикоагулянт, антители, противовоспалительное средство, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, стимулятор кишечной секреции, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинация. Противовоспалительное средство может быть стероидным или нестероидным противовоспалительным средством. В некоторых вариантах осуществления нестероидный противовоспалительный агент выбран из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотицина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксапрозина, пироксикама, сальсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующий агент, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антигитомитарный глобулин, антители против Т-клеток или их комбинацию. В одном варианте осуществления антители представляет собой инфликсимаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящие соединения можно использовать с противораковыми или цитотоксическими агентами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают, но не ограничиваются ими, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы BCL-2, алкилоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и антагонисты гормонов и гипометилирующие агенты, например ингибиторы DNMT, такие как азацитидин и децитабин. Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, мехлоротамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например, бусульфан) и кармустин. Типичные антиметаболиты включают, в качестве примера, но не ограничиваясь этим, аналог фолиевой кислоты метотрексат; пиримидиновый аналог фторурацила, цитозина арбинозид; пуриновые аналоги меркаптопурина, тиогуанин и азатиоприн. Типичные алкилоиды барвинка включают, например, но не ограничиваясь ими, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Примеры антибиотиков включают, в качестве примера, но не ограничения, актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный пример фермента, эффективного в качестве противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Примеры координационных соединений включают в качестве примера, но не ограничения, цисплатин и карбоплатин. Типичные гормоны и соединения, родственные гормонам, включают, в качестве примера, но не ограничения, аденокортикостероиды преднизолон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоглютетимид, форместан и анастрозол; прогестинные соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогенное соединение тамоксифен.

Эти и другие подходящие противораковые соединения описаны в Merck Index, 13-е изд. (O'Neil MJ et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12-е издание, Brunton LL ed., главы 60-63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Ипилимумаб, который реализуется как YERVOY® от Bristol-Myers Squibb, является одним CTLA 4 антител, которые могут быть использованы в комбинации с описанными в данном документе ингибиторами.

Другие химиотерапевтические агенты для комбинации включают иммуноонкологические агенты, такие как ингибиторы контрольных точек, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для комбинации с раскрытыми в данном документе соединениями включают агенты против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические средства для комбинации с раскрытыми в настоящем документе ингибиторами включают средства против SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотузаб (BMS-901608), средства против KIR, такие как моноклональное антитело против KIR лирилумаб (BMS-986015), и средства против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Раскрытые в настоящем документе соединения также могут быть успешно использованы с CAR-T-терапиями. Примерами доступной в настоящее время терапии CAR-T являются аксикабтаген цилолеуцел и тисагенклеуцел.

Дополнительные антипролиферативные соединения, применимые в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включают в качестве примера, но не ограничения, антитела, направленные против рецепторов фактора роста (например, против Her2); и цитокины, такие как интерферон- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2 и GM-CSF.

Дополнительные химиотерапевтические агенты, применимые в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т.п.

Примеры ингибиторов киназ, которые можно использовать в сочетании с описанными в настоящем документе соединениями, особенно при лечении злокачественных новообразований, включают: ингибиторы Vtk, такие как ибрутиниб; ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб; ингибиторы EGFR, такие как афатиниб, эрлотиниб, gefитиниб, лапатиниб, осимертиниб и вандетиниб; ингибиторы Mek, такие как траметиниб; ингибиторы Raf, такие как дабрафениб, сорафениб и вемурафениб; ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб; ингибиторы BCR-Abl, такие как бозутиниб, дазатиниб, иматиниб и нилотиниб; ингибиторы FLT-3, такие как гилтеритиниб и квизартиниб, ингибиторы PI3-киназы, такие как иделалисиб, ингибиторы Syc, такие как фостаматиниб; и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб и федратиниб.

В других вариантах осуществления второе терапевтическое средство может быть выбрано из любого из следующего:

анальгетики-морфин, фентанил, гидроморфон, оксикодон, кодеин, ацетаминофен, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, венлафаксин, флупиртин, меперидин, пентазоцин, декстроморамид, дипипанон; антибиотики-аминогликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и паромоцин), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин и

меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефпрозил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефобипрол), гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин и телаванцин), линкозамиды (например, клиндамицин и инкомизин), липопептиды (например, даптомицин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин), монобактамы (например, азтреонам), нитрофураны (например, фуразолидон и нитрофурантоин), пенициллины (например, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин и тикарциллин), комбинации пенициллинов (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин В), хинолоны (например, цiproфлоксацин, эноксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфациетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфаниламид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), антимикобактериальные соединения (например, клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пиразинамид, рифампицин (рифампин), рифабутин, рифапентин и стрептомицин) и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидиевая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинупризин/дальфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тимидазол;

антитела - антитела против TNF- $\alpha$ , например, инфликсимаб (Remicade™), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; антитела против В-клеток, например, ритуксимаб;

антитела против IL-6, например, тоцилизумаб; антитела против IL-1, например, анакинра; антитела против PD-1 и/или против PD-L1, например ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаб, бродалумаб, офатумаб, сирукумаб, кленоликсимаб, клазакиумаб, фезакиумаб, флетикумаб, маврилиумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукиумаб, торализумаб, занолимумаб;

антикоагулянты - варфарин (Coumadin™), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин, фениндион, гепарин, фондапаринукс, идропаринукс, ривароксабан, аписксабан, гирудин, лепирудин, бивалирудин, аргатробам, дабигатран, ксимелагатран, батроксобин, гементин;

противовоспалительные средства - стероиды, например, будесонид, нестероидные противовоспалительные средства, например, аминосалицилаты (например, сульфасалазин, месаламин, олсалазин и балсалазид), ингибиторы циклооксигеназы (ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенак, этодолак, фамотидин, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, индометацин, меклофенамат, мефенамовая кислота, мелоксикам, намбуметон, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сальсалат, сулиндак, толметин;

иммунодепрессанты - меркаптопурин, кортикостероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), такие как микофенолят, микофенолата мофетил и азатиоприн и агенты, предназначенные для подавления клеточного иммунитета при сохранении гуморального иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные анти-Т-клеточные антитела (ОКТ3)) и облучение. Азатиоприн в настоящее время доступен от Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговой маркой Azasan; меркаптопурин в настоящее время доступен от Gate Pharmaceuticals, Inc. под торговой маркой Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время доступны от Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время доступен от Pfizer; сиролимус (рапамицин) в настоящее время доступен от Wyeth-Ayerst под торговой маркой Rapamune; такролимус в настоящее время доступен от Fujisawa под торговой маркой Prograf; циклоспорин в настоящее время доступен от Novartis под торговой маркой Sandimmune и Abbott под торговой маркой Gengraf; ингибиторы IMPDH, такие как микофенолата мофетил и микофеноловая кислота, в настоящее время доступны от Roche под торговой маркой Cellcept и Novartis под торговой маркой Myfortic; азатиоприн в настоящее время доступен от Glaxo Smith Kline под торговой маркой Imuran; и антитела в настоящее время доступны от Ortho Biotech под торговой маркой Orthoclone, Novartis под торговой маркой Simulect (базиликсимаб) и Roche под торговой маркой Zenarax (даклизумаб); и

Агонисты рецептора гуанилатциклазы-С или стимуляторы кишечной секреции, например линаклотид, продаваемые под названием Linzess.

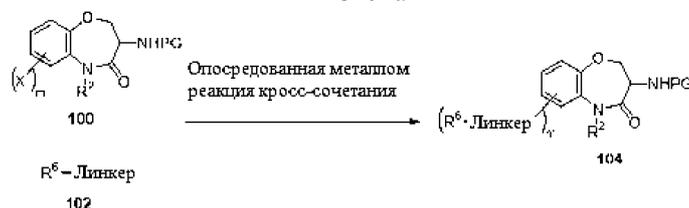
Эти различные агенты могут быть использованы в соответствии с их стандартными или общепринятыми дозировками, как указано в инструкции по назначению, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарств (см. также информацию по назначению в издании The Physician's Desk Reference 2006

г.), описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

### III. Способы получения соединений

В раскрытые варианты осуществления настоящие соединения могут быть получены любым подходящим способом, который будет понятен специалисту в данной области техники. Один иллюстративный подходящий способ представлен ниже со ссылкой на конкретные соединения в примерах и может включать следующую первую стадию реакции в соответствии со схемой 1.

Схема 1



Что касается схемы 1, защищенный предшественник амина 100 может быть связан с группой R<sup>1</sup> 102, которая содержит группу "R<sup>6</sup>-линкер", как изображено на схеме 1, с использованием опосредованной металлом реакции кросс-сочетания для обеспечения продукта 104 реакции кросс-сочетания. В некоторых вариантах осуществления опосредованная металлом реакция кросс-сочетания может быть проведена с использованием катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают, но не ограничиваются ими, катализаторы Pd(0) (например, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и т.п.) или катализаторы Pd(II) (например, XPhos Pd поколения 2 или поколения 3, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> и т.п.). В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор можно использовать в сочетании с другим сокатализатором, таким как CuI, для ускорения реакции кросс-сочетания, такой как реакция Соногиширы. Опосредованное металлом кросс-сочетание также может включать использование основания, такого как аминовое основание (например, Et<sub>3</sub>N) или неорганическое основание (например, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и т.п.) и растворитель (например, диметилформамид). Что касается схемы 1, X представляет собой подходящую группу для опосредованного металлом перекрестного связывания, такую как галоген или трифлатная группа, а PG представляет собой защитную группу амина, которая может быть выбрана, но не ограничивается этим, из 9-флуоренилметоксикарбонильной ("Fmoc") группы, трет-бутилоксикарбонильной ("Boc") группы, три-тильной ("Tr") группы, алилоксикарбонильной ("Alloc") группы, бензилоксикарбонильной ("Cbz") группы и т.п.

Репрезентативные примеры стадий способа, изображенных на схеме 1, представлены ниже на схемах 2A-2F. Способ, аналогичный проиллюстрированному на схеме 2A, можно использовать для получения соединений от I-14 до I-17 и I-35 путем замены пропаргилового спирта на схеме 2A соответствующей алкиновой группой, которая дает каждое из соединений от I-14 до I-17 и I-35; дальнейшие модификации, которые можно использовать для получения окончательной структуры соединений от I-14 до I-17, обсуждаются ниже.

Схема 2A

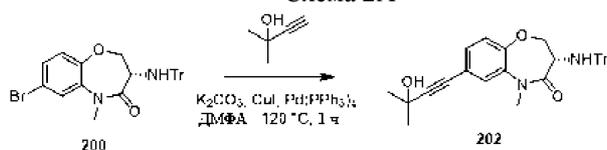


Схема 2B

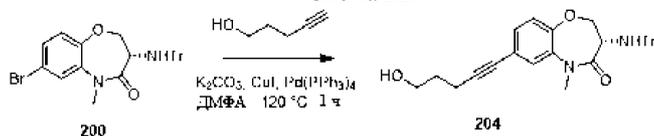


Схема 2C

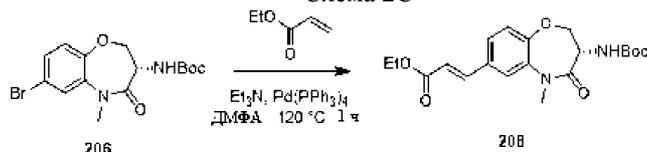


Схема 2D

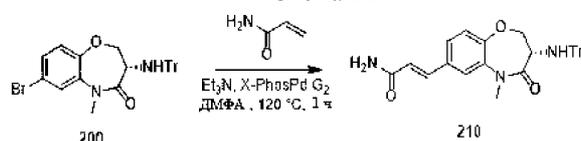


Схема 2Е

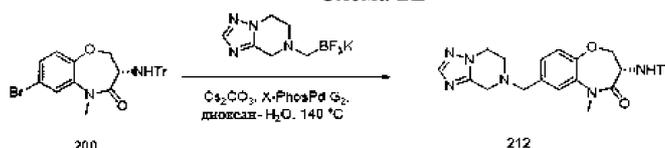
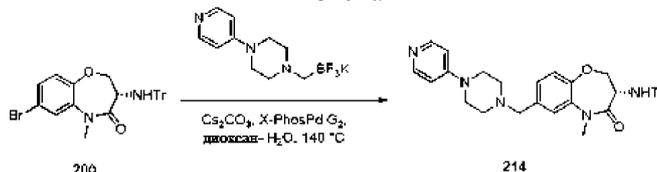
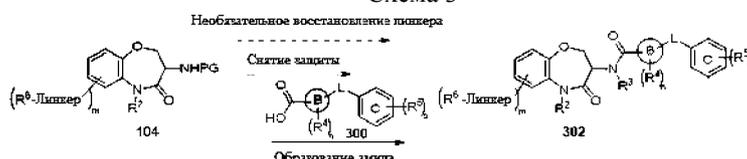


Схема 2F



После получения продукта 104 реакции кросс-сочетания его можно подвергнуть необязательной стадии восстановления линкерной группы, на которой линкерные группы, содержащие один или более участков ненасыщенности, могут быть восстановлены до насыщенных линкерных групп и/или линкерных групп, имеющих меньшую степень ненасыщенности. Если используется группа восстанавливающегося линкера, за ней может следовать стадия снятия защиты, а затем стадия образования амида, как изображено на схеме 3. В качестве альтернативы, если стадия восстановления линкерной группы не используется, с продукта 104 реакции кросс-сочетания может быть снята защита, а он превращен в амидное соединение 302.

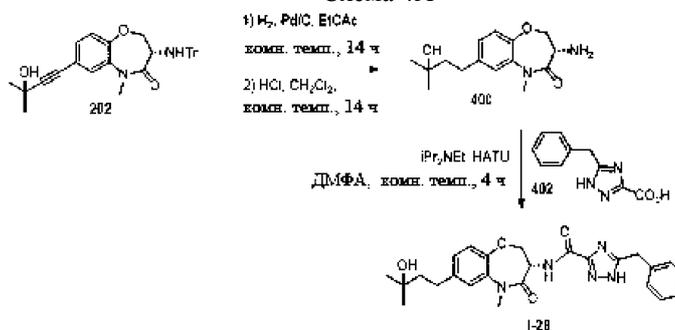
Схема 3



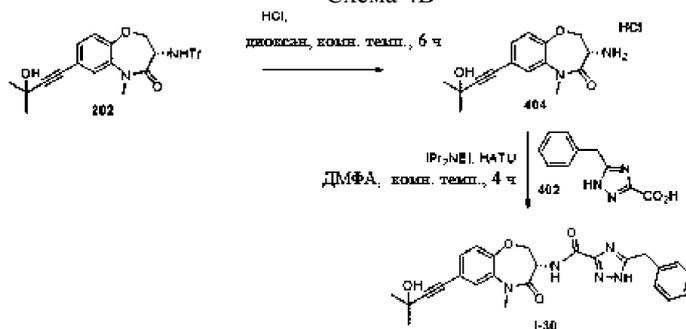
Со ссылкой на схему 3 можно провести необязательную стадию восстановления линкера. Например, если линкер содержит участок ненасыщенности (например, двойную или тройную связь), участок ненасыщенности можно уменьшить, чтобы он стал полностью насыщенным (например, восстановление двойной связи и/или тройной связи до одинарной связи) или чтобы он имел несколько степеней ненасыщенности (например, восстановление тройной связи до двойной связи). Подходящие реагенты для проведения такой необязательной стадии восстановления линкера известны специалистам в данной области с учетом настоящего изобретения; однако один типичный набор условий включает воздействие на продукт 104 реакции кросс-сочетания  $\text{H}_2$  в присутствии Pd на угле. Поскольку эти стадии являются необязательными, их не обязательно выполнять во всех вариантах осуществления. Вместо этого, в некоторых вариантах осуществления, продукт 104 реакции кросс-сочетания может быть лишен защиты с получением амина, который затем превращается в амидное соединение 302 путем введения в реакцию амина с подходящим для конденсации кислотным партнером 300, как изображено на схеме 3.

Репрезентативные примеры стадий способа, изображенных на схеме 3, представлены ниже на схемах 4А-4М. Способ, аналогичный описанному на схеме 4А, можно использовать для получения соединений от I-14 до I-17. Соединения I-16 и I-17 могут быть дополнительно функционализированы, как описано ниже.

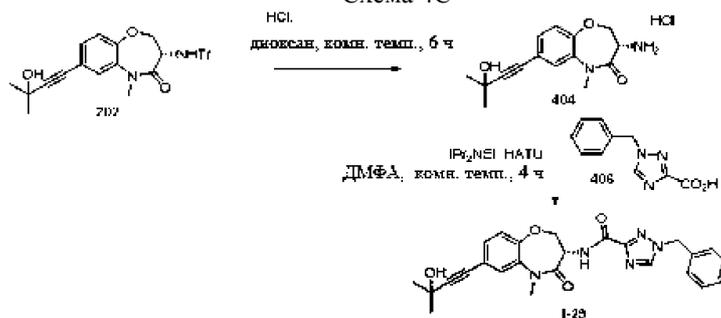
Схема 4А



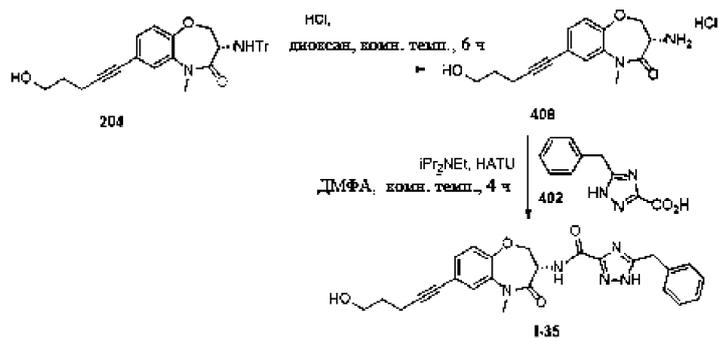
## Схема 4В



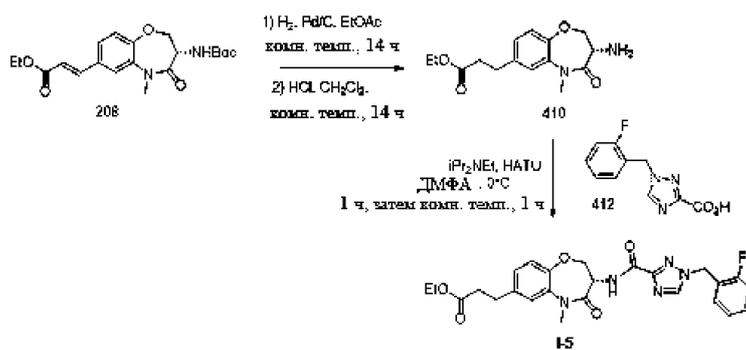
## Схема 4С



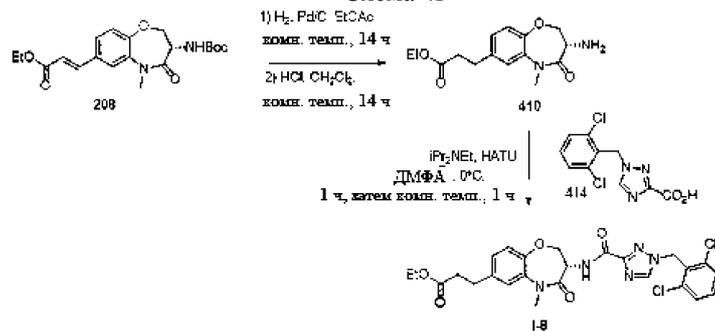
## Схема 4D

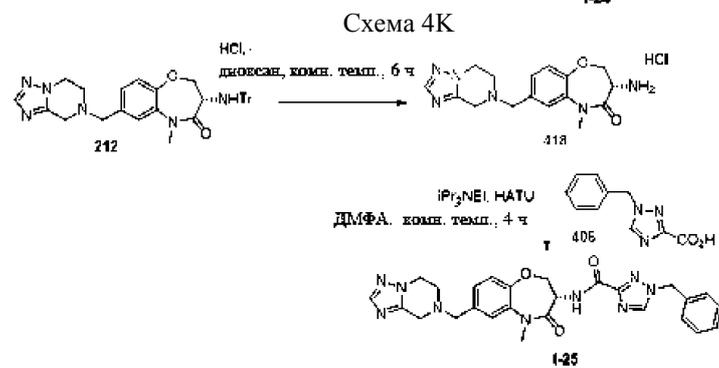
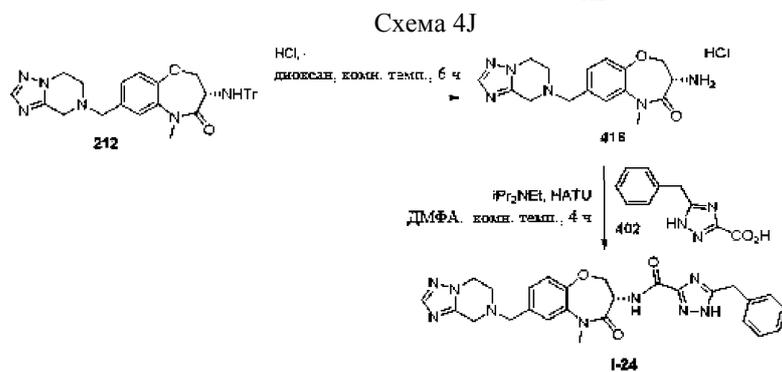
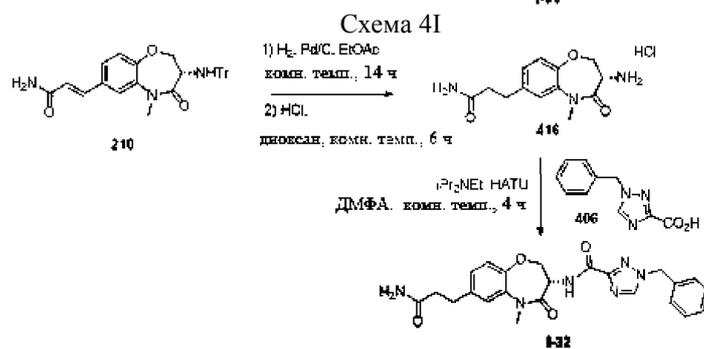
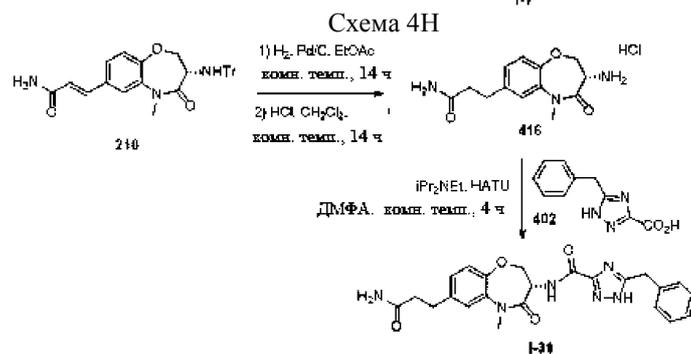
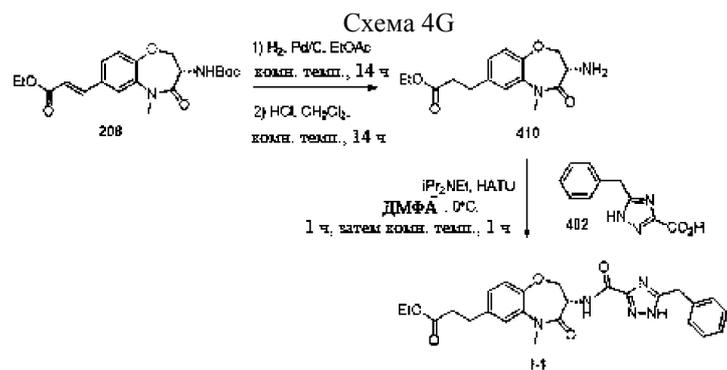


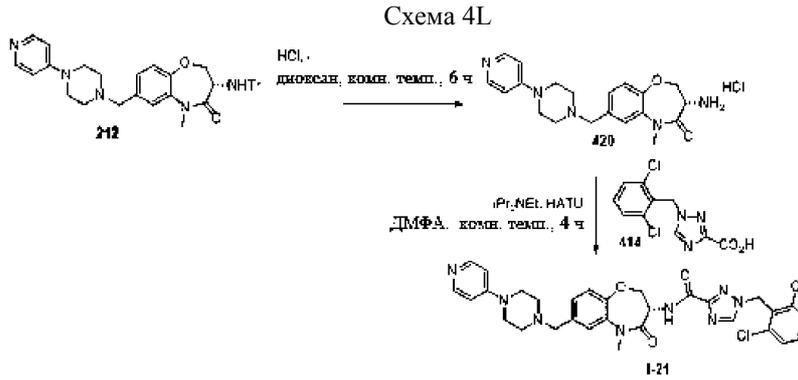
## Схема 4Е



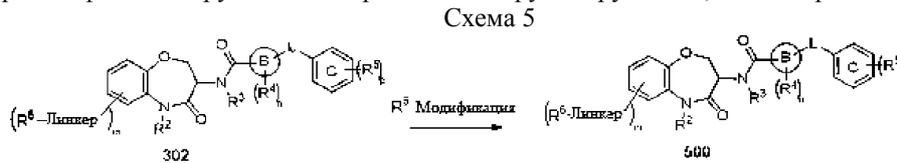
## Схема 4F







В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать выполнение одной или более дополнительных модификаций амидного соединения 302 с получением амидного соединения 500, например модификацию группы  $R^6$  с образованием другой группы  $R^6$ , как изображено на схеме 5.



Что касается схемы 5, можно проводить одну или более модификаций группы  $R^6$ . Например, если  $R^6$  представляет собой сложноэфирную группу, ее можно превратить в карбоновую кислоту или в первичный спирт. Подходящие реагенты для проведения такой необязательной стадии модификации известны специалистам в данной области с учетом настоящего изобретения; однако один типичный набор условий включает воздействие LiOH на сложноэфирную группу  $R^6$  с получением соответствующей кислоты, как изображено на схемах 6А-6Е ниже. Полученную кислоту можно даже дополнительно модифицировать, чтобы получить амидсодержащий продукт, используя подходящие условия конденсации с образованием амида (такие, как описаны выше) в сочетании с аминным конденсируемым партнером, как изображено на схемах 6А-6Е. Аналогичные методы можно использовать для получения соединений I-10, I-11, I-13, I-18, I-19, I-26, I-27, I-33, I-34 и I-22 и I-23 (где двойная связь линкерной группы не восстанавливается перед связыванием). В еще дополнительных вариантах осуществления соединения I-16 и I-17 могут быть получены путем превращения терминального спирта, полученного описанными выше способами, в функционализированный спирт, например для соединения I-16, или в амин, например для соединения I-17.

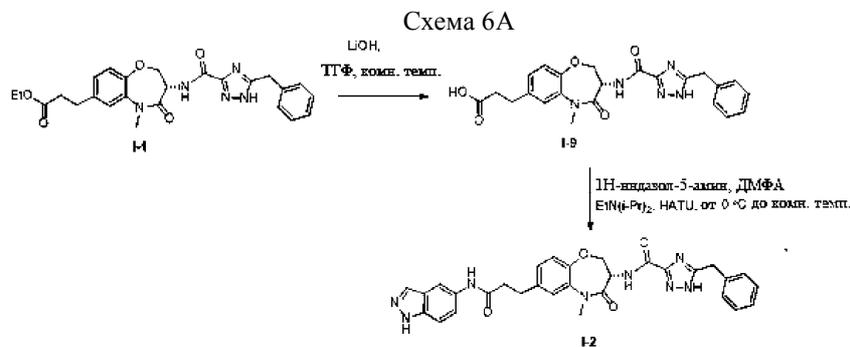


Схема 6В

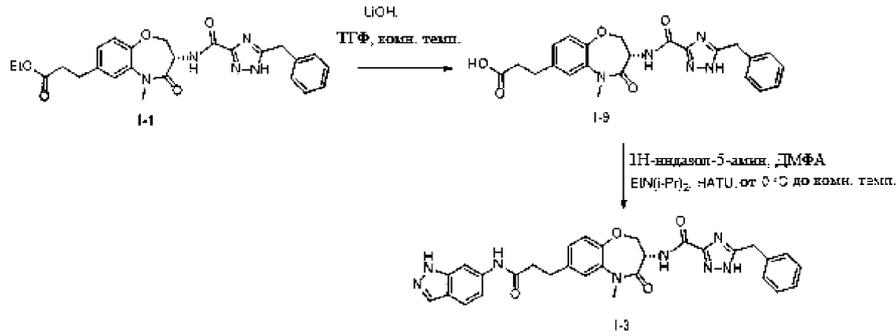


Схема 6С

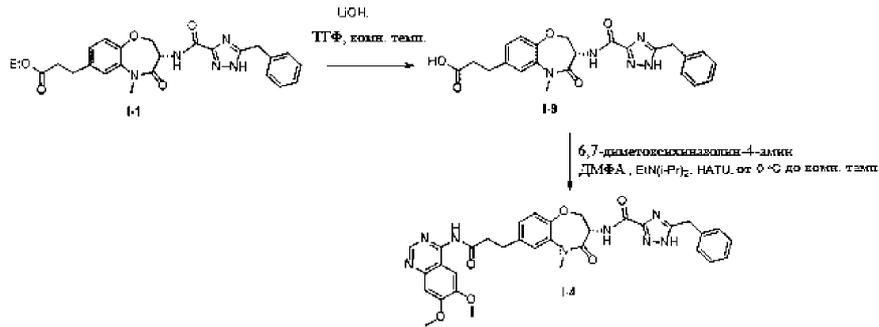


Схема 6D

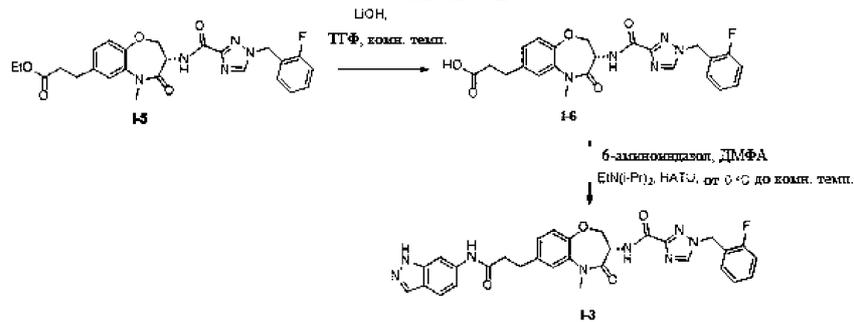
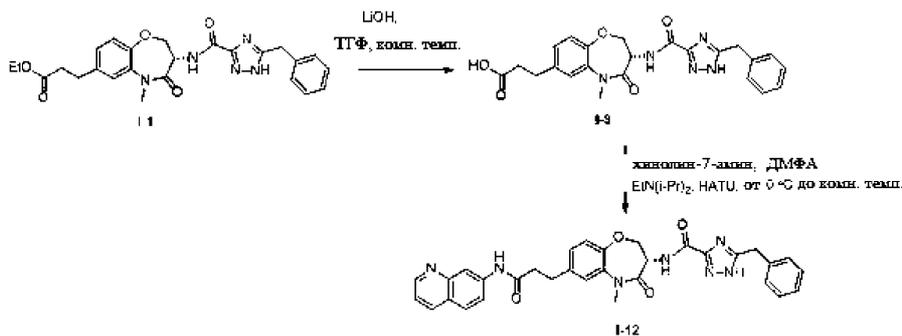
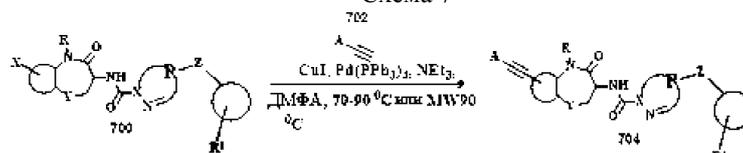


Схема 6Е



Ряд иллюстративных раскрытых соединений представляют собой алкинилзамещенные аналоги. Данные соединения могут быть получены с использованием стратегии сочетания, опосредованного металлами, как обсуждалось выше со ссылкой на схему 1. Схема 7 иллюстрирует более подробный общий способ получения алкинилзамещенных аналогов в соответствии с настоящим изобретением, включая, но не ограничиваясь примерами 21 и 22.

Схема 7



Что касается схемы 7, азот барботировали через перемешиваемый раствор арилгалогенида (1 экв.), соединения 700, CuI (0,1-0,2 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,05-0,1 экв.) в сухом ДМФА (3-4 мл/ммоль) в течение 3 мин в сосуде. Затем к темному реакционному раствору быстро добавляли NEt<sub>3</sub> (10 экв.), а затем соответ-

ствующий алкин (1,5-3 экв.), соединение 702. Через реакционную смесь барботировали азот в течение 2 мин и сосуд закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при эффективной температуре реакции, такой как 70-90°C, в течение эффективного периода реакции, например 3-6 ч. В качестве альтернативы реакционную смесь можно нагревать в микроволновом реакторе (30-45 мин) до тех пор, пока не израсходуется арилгалогенид 700. Темный реакционный раствор обрабатывали одним из следующих способов: а) обработка разбавлением смесью лед-вода/органический растворитель; б) концентрировали досуха с последующей обработкой после разбавления ледяной водой/органическим растворителем; или с) неочищенный остаток разбавляли ледяной водой, обрабатывали ультразвуком и суспензии давали нагреться до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили отсасыванием, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой celite®/силикагель и слой промывали ТГФ. Затем сырой материал очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой или колоночной флэш-хроматографией с нормальной фазой на силикагеле с получением соответствующих алкинилзамещенных аналогов (выход: 25-69%), соединений 704.

IV. Способы применения соединений А.

#### **Заболевания/расстройства**

Раскрытые соединения, а также комбинации и/или их фармацевтические композиции могут применяться для ингибирования киназы RIP1 путем приведения киназы в контакт *in vivo* или *ex vivo* с соединением или соединениями по настоящему изобретению, или композицией, содержащей соединение или соединения по настоящему изобретению. Описанное соединение или соединения, или композиции, содержащие раскрытое соединение или соединения, также могут применяться для облегчения, лечения или профилактики различных заболеваний и/или расстройств. В конкретных вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтический их композиции могут быть пригодны для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути, включающего RIP1, является терапевтически пригодным. В некоторых вариантах осуществления соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения пригодны для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных расстройств, нейродегенеративных заболеваний, аллергических заболеваний, респираторных заболеваний, заболеваний почек, рака, ишемических состояний, дефицита эритроцитов, повреждений легких и головного мозга (например, индуцированной ишемией-реперфузией или цисплатином и/или нарушением мозгового кровообращения), а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтических композиции могут применяться для лечения или профилактики аллергических заболеваний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмопатии Грейвса или астмы.

Раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтических композиции также могут быть пригодны для лечения нарушений регуляции иммунной системы, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакцией "трансплантат против хозяина". Примеры воспалительных и иммунорегуляторных нарушений, которые можно лечить соединениями (или фармацевтическими композициями или их комбинациями) включают, но не ограничиваются ими, трансплантацию органов или тканей, заболевания "трансплантат против хозяина", вызванные трансплантацией, аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, системный синдром воспалительной реакции, миастению, сахарный диабет I типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, красную волчанку, акне, очаговую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, коническую форма роговицы, эпителиальную дистрофию роговицы, лейкому роговицы, пузырчатку глаза, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харады, саркоидоз, пыльцевую аллергию, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, врожденную астму бронхиальную астму, пылевую астму, хроническую или застарелую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язву желудка, поражение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозами, ишемическую болезнь кишечника, ишемически-реперфузионные повреждения, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, целиакией, проктитом, эозинофильным гастроэнтеритом, мастоцитозом, болезнью Крона, язвенным колитом, мигренью, ринитом, экземой, интерстициальным нефритом, синдромом Гудпасчера, гемолитико-уремическим синдромом,

диабетической нефропатией, множественным миозитом, синдромом Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит урит, радикулопатию, гипертиреоз, базедова болезнь, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, миому легкого, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, вульгарную лейкодерму, вульгарный ихтиоз, фотоаллергическую чувствительность, кожную Т-клеточную лимфому, хронический лимфолейкоз, атеросклероз, атеросклероз, синдром аортита, узелковый полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда, склеродермию (включая системную склеродермию), антифосфолипидный синдром, гранулема Вегенера, болезнь Шегрена синдром, ожирение, эозинофильный фасцит, поражение десен, пародонта, альвеолярного отростка, костно-зубной субстанции, гломерулонефрит, алопецию по мужскому типу или старческую алопецию, препятствующую эпиляции или обеспечивающую прорастание волос и/или стимулирующую образование и рост волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное поражение органов, возникающее при консервации, трансплантации или ишемической болезни, эндотоксический шок, псевдомембранозный колит, вызванный лекарствами или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный легочным кислородом или лекарствами, рак легких, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, мультиформный дерматит, эритему, линейный IgA-баллезный дерматит и цементный дерматит, гингивит, пародонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старение, канцерогенез, метастазирование карциномы и гипобаропатии, заболевание, вызванное выбросом гистамина или лейкотриена-С<sub>4</sub>, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, вирусный гепатит, шок или аноксию, В-вирусный гепатит, гепатит ни А/ни В, цирроз, алкогольное заболевание печени, включая алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), аутоиммунные гепатобилиарные заболевания, токсичность ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночная недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, "острую-хроническую" печеночную недостаточность, хронические заболевания почек, повреждение/травму почек (вызванные, например, нефритом, трансплантацией почки, хирургическим вмешательством, введением нефротоксичных препараты, острую почечную недостаточность), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, цитомегаловирусную инфекцию, СПИД, рак, старческое слабоумие, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению пригодны для лечения нервных болей, включая невропатическую боль и боль, вызванную воспалением.

В некоторых вариантах осуществления соединения применимы для лечения синдрома лихорадки, связанной с ферментом, превращающим интерлейкин-1, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, лизосомных болезней накопления (например, болезнь Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, болезни накопления свободной сиаловой кислоты в раннем возрасте, дефицита гексозаминидазы А в раннем возрасте, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метакроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозов, множественного дефицита сульфатазы, болезни Нимана-Пика, нейронального цероидного липофусциноза, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандхоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса и болезни Вольмана).

В некоторых вариантах осуществления раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции пригодны для лечения и/или профилактики ревматоидного артрита, псориазического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в частности, пустулезного псориаза, сахарного диабета I типа, сахарного диабета II типа, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), синдром гипериммуноглобулинемии и периодической лихорадки, криопирин-ассоциированные периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, обострения подагры, псевдоподагры, сафо-синдрома, болезни Кастлемана болезнь, сепсиса, инсульта, атеросклероза, глютеновой болезни, DIRA (дефицит антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Гентингтона или болезни Паркинсона.

Применение настоящих соединений в сочетании с другими видами терапии особенно пригодно при лечении гиперпролиферативных заболеваний. Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения заболеваний, таких как рак, лейкомия и лимфома, в сочетании со стандартным лече-

нием. Например, миелодиспластический синдром (МДС) можно лечить соединением, описанным в настоящем документе, наряду со стандартным лечением. Терапевтические средства для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению включают гипометилирующие агенты, такие как азацитидин и децитабин, и другие химиотерапевтические агенты, такие как цитарабин, даунорубицин и идарубицин. Иммуномодулирующая терапия, такая как терапия леналидомидом и CAR-T, также может быть использована в комбинации с соединениями по данному изобретению для лечения МДС.

Пролиферативные заболевания, которые можно лечить раскрытым соединением, комбинациями раскрытых соединений или их фармацевтическими композициями, включая доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичка мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, костей или щитовидной железы, саркому, глиобластому, нейробластому, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, особенно карциному толстой кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию эпителиального характера, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфому, например лимфому Ходжкина и неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, нарушения, вызванные IL-1, гемопоэтические новообразования, такие как упомянутые выше лимфомы, расстройство, вызванное MyD88 (например, ABC диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВККЛ) и макроглобулинемия Вальденстрема), лимфома Ходжкина, первичная кожная Т-клеточная лимфома или хронический лимфолейкоз) вялотекущую или индолентную множественную миелому или гемобластозы (включая лейкемию, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВККЛ, ABC ДВККЛ, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому). В частности, раскрытые в настоящем документе соединения применимы для лечения устойчивых к лекарственным средствам злокачественных новообразований, таких как резистентные к ингибиторам JAK, злокачественных новообразований, резистентных к ибрутинибу, включая резистентные к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, такие как ХЛЛ, резистентная к ибрутинибу, и резистентная к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

Примеры аллергических заболеваний, которые можно лечить с использованием раскрытого соединения, комбинаций раскрытых соединений или их фармацевтических композиций включают, но не ограничиваются ими, астму (например, атопическую астму, аллергическую астму, атопическую бронхиальную астму, опосредованную IgE, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, эссенциальную астму, истинную астму, внутреннюю астму, вызванную патофизиологическими нарушениями, эссенциальную астму неизвестной или неочевидной причины, эмфизематозную астму, астму, вызванную физической нагрузкой, астму, вызванную эмоциями, внешнюю астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, вызванную холодным воздухом, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или связанную с бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром свистящего дыхания у младенцев, бронхиолит, кашлевой вариант астмы или лекарственная астма), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, постназальный затек, гнойный или негнойный синусит, острый или хронический синусит, а также решетчатый, лобный, верхнечелюстной или клиновидный синусит.

В качестве другого примера, ревматоидный артрит (РА) обычно приводит к отеку, боли, потере подвижности и болезненности пораженных суставов по всему телу. РА характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой, густо заполненной лимфоцитами. Синовиальная оболочка, которая обычно имеет толщину в один клеточный слой, становится интенсивно клеточной и принимает форму, сходную с лимфоидной тканью, включая дендритные клетки, Т-, В- и НК-клетки, макрофаги и скопления плазматических клеток. Данный процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, включая образование комплексов антиген-иммуноглобулин, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит к деформации, необратимой потере функции и/или эрозии кости в суставе или вблизи него. Заявленное соединение, комбинации раскрытых соединений или фармацевтический их композиции могут применяться для лечения, облегчения или предотвращения любого одного, нескольких или всех этих симптомов РА. Таким образом, в контексте РА считается, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается уменьшение или улучшение любого из симптомов, обычно связанных с РА, независимо от того, приводит ли лечение к сопутствующему лечению основного РА и/или снижению количества циркулирующего ревматоидного фактора ("РФ").

Американский колледж ревматологов (ACR) разработал критерии для определения улучшения и

клинической ремиссии при РА. Если такой параметр, как ACR20 (критерий ACR для 20% клинического улучшения), требует 20% улучшения количества болезненных и припухших суставов, а также 20% улучшения 3 из следующих 5 параметров: общая оценка пациента, общая оценка врачом, оценка пациентом боли, степень инвалидности и уровень острофазового реагента. Данные критерии были расширены для улучшения ACR50 и ACR70 на 50 и 70% соответственно. Другие критерии включают критерии Паулю и рентгенологическую прогрессию (например, показатель Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, достигается, когда у пациента наблюдается ACR20. В конкретных вариантах осуществления могут быть достигнуты улучшения ACR по сравнению с ACRC50 или даже ACR70.

В одном варианте осуществления раскрытые в настоящее время соединения можно применять для замедления наступления последствий старения. Например, соединения по настоящему изобретению уменьшают выраженное хроническое воспаление, связанное с пожилым возрастом ("воспаление"). С воспалением связано множество симптомов и состояний, например, такие состояния, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают нейродегенеративные расстройства, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера, гемопоэтические новообразования и миелопролиферативные расстройства. Дополнительные состояния, которые можно лечить или улучшать с помощью соединений по настоящему изобретению, включают состояния, описанные Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 Suppl 1:S4-S9.

В другом аспекте соединения по данному изобретению могут применяться для уменьшения воздействия старения на репродуктивную систему. Например, некроптоз, вызванный передачей сигналов RIP1, был вовлечен в старение репродуктивных органов Li et al. *eLife* 2017;6:e27692 и Chaudhary et al. *Journal of Biomedical Science* (2019) 26:11, таким образом, соединения по данному изобретению можно применять для лечения симптомов, связанных со старением, таких как снижение уровня тестостерона, снижение фертильности и гиперплазия предстательной железы.

Дополнительные заболевания или расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать с помощью соединений и композиций по настоящему изобретению, включают: боковой амиотрофический склероз (БАС), аутоиммунный синдром, ревматоидный артрит, сахарный диабет I типа, воспалительные заболевания кишечника, в том числе болезнь Крона и язвенный колит, билиарный цирроз, рассеянный склероз, гранулематоз Вегенера, ихтиоз, астму, пыльцевую аллергию, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, внутреннюю астму, наружную астму, пылевую астму, хроническую или застарелую астму, астму на поздней стадии и гиперреактивность дыхательных путей, аллергический ринит, спондилоартрит, болезнь Бехтерева, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, нарушение мозгового кровообращения, аллергические заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, эмфизему легких, атаксию Фридрейха, болезнь с тельцами Леви, диабетическую невропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, болезнь Фара, болезнь Менке, болезнь Вильсона, прионное расстройство, деструктивные заболевания костей, такие как заболевание резорбции кости, связанное с множественной миеломой заболевание костей; доброкачественную опухоль, пролиферативные заболевания, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, пустулезный псориаз, буллезный дерматит, многоформный эритемный дерматит, линейный IgA-буллезный дерматит, цементный дерматит, гингивит, пародонтит, поражение десен, альвеолярной кости, костной субстанции сепсис, панкреатит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, ожирение, эозинофильный фасцит, акне, очаговую алопецию, алопецию по мужскому типу, старческую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит щелочной ожог, болезнь Бехчета, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, коническую роговницу, эпителиальную дистрофию роговницы, лейкому роговницы, глазную пузырчатку, язву Мурена, склерит, синдром Фогта-Коянаги-Харады, гематологические нарушения, гематологические злокачественные новообразования, лимфомы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, ABC диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ), макроглобулинемию Вальденстрема, первичную кожную Т-клеточную лимфому, вялотекущую или индолентную множественную миелому, лейкемию, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ДВККЛ, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому, нарушения, обусловленные IL-1, нарушения, обусловленные MyD88, лекарственно-устойчивые злокачественные новообразования, такие как ингибитор JAK- резистентные злокачественные новообразования и резистентные к ибрутинибу злокачественные новообразования, например, резистентные к ибрутинибу

гематологические злокачественные новообразования, резистентный к ибрутинибу ХЛЛ и резистентную к ибрутинибу макроглобулинемию Вальденстрема, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, такие как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как инфантильные гемангиомы; сепсис, септический шок, шигеллез, мигрень, бронхит, язву желудка, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, синдром связанной лихорадки, связанной с превращением интерлейкина-1, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли, синдром дефицита NEMO, Дефицит NOIL-1, синдром дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, а лизосомную болезнь накопления, болезнь Гоше, ганглиозидоз GM2, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь накопления эфилов холестерина, хронический дефицит гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, ганглиозидоз GM1, муколипидоз, болезнь накопления свободной сиаловой кислоты в раннем возрасте, дефицит ювенильной гексозаминидазы А, болезнь Краббе, дефицит лизосомальной кислоты липазы, метахроматическую лейкодистрофию, мукополисахаридозы, множественный дефицит сульфатазы, болезнь Нимана-Пика, нейрональные цереоидные липофуцинозы, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тей-Сакса, болезнь Вольмана, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, метастатическую меланому, нейродегенерацию, связанную с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ ретинитом, такую как ассоциированные нейрокогнитивные расстройства или деменция, фиброзные состояния, такие как неалкогольный стеатогепатит, и сердечные состояния, такие как реперфузия ишемии; аллергию, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническую обструктивную болезнь легких, гломерулонефрит, эритематоз, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, реакцию "трансплантат против хозяина", воспалительную реакцию, индуцированную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, мышечную дегенерацию, кахексию, синдром Рейтера, краснушный артрит, острый синовит, заболевание  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидный спондилит, подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит и другие артритные состояния, церебральную малярию, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, фиброму легкого, идиопатическую интерстициальную пневмонию, отторжение аллотрансплантата, отторжение костного мозга, лихорадку и миалгии вследствие инфекции, образование келоидов, образование рубцовой ткани, лихорадку, грипп, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли; вирусные заболевания, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИД, ARC или злокачественные новообразования, герпес; инсульт, инфаркт миокарда, артериосклероз, атеросклероз, синдром аортита, узелковый полиартериит, ишемию миокарда, ишемию при инсультных инфарктах, органную гипоксию, гиперплазию сосудов, реперфузионное поражение сердца и почек, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при консервации, трансплантации или ишемической болезни, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с синдазой простагландин-эндопероксидазы-2, вульгарную пузырчатку, аутоиммунный/множественный миозит, дерматомиозит, вульгарную лейкодерму, фотоаллергическую чувствительность, ишемию, реперфузионное повреждение, ишемию сердца, реперфузионное повреждение вследствие инфаркта миокарда, множественную системную атрофию, синдромы Паркинсона плюс, лобно-височную деменцию, внутричерепное кровоизлияние, кровоизлияние в мозг, прогрессирующую мышечную атрофию, псевдобульбарный паралич, прогрессирующий бульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, наследственную мышечную атрофию, периферические невропатии, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальную дегенерацию, демиелинизирующие заболевания, системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) или болезнь Стилла, системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром (АФС), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), трансплантацию почки, хирургию, острую почечную недостаточность (ОПП), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ОРДС, вызванный COVID-19, постинфекционные воспалительные аутоиммунные заболевания, ревматизм, постинфекционный гломерулонефрит, системную склеродермию, нарушение мозгового кровообращения (CVA), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром дефицита NEMO (синдром дефицита основного модуляторного гена F-карпа-В (также известный как ИКК gamma или ИККG)), злокачественные новообразования солидных органов, лизосомные болезни накопления глаукома, дегенеративное заболевание сетчатки, ишемию сетчатки/реперфузионное повреждение, реперфузионное повреждение почечной ишемии, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, септический шок, индуцированный летальным токсином сибирской язвы, гибель клеток, индуцированную LPS, инфекционную энцефалопатию, энцефалит, аллергический энцефаломиелит, аутоиммунный увеоретинит, гигантоклеточный артериит, регионарный энтерит, гранулематозный энтерит, дистальный илеит, регионарный илеит, терминальный илеит, инсулинозависимый

сахарный диабет, склеродермию, системную склеродермию, макулярный отек, диабетическую ретинопатию, центральная ареолярная хориоидальная дистрофия, болезнь BEST, вителлиформную болезнь взрослых, паттерн-дистрофию, миопическую дегенерацию, центральную серозную ретинопатию, болезнь Штаргардта, дистрофию конуса-стержня, дистрофию Северной Каролины, инфекционный ретинит, воспалительный ретинит, увеит, задний увеит, токсический ретинит и светоиндуцированную токсичность, макулярный отек, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь BEST, вителлиформная болезнь взрослых, паттерн-дистрофию, повреждение зрительного нерва, неврит зрительного нерва, нейропатии зрительного нерва, окклюзию центральной артерии сетчатки, ишемическую нейропатию оптического нерва (например, переднюю ишемическую нейропатию с артериитом или без артериита и заднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва), компрессионную оптическую нейропатию, инфильтративную оптическую нейропатию, травматическую оптическую нейропатию, митохондриальную оптическую нейропатию (например, оптическую нейропатию Лебера), алиментарную оптическую нейропатию, токсическую оптическую нейропатию и наследственную оптическую нейропатию, доминантную оптическую нейропатию, синдром Бера, болезнь Крейтцфельда-Якоба), прогрессирующий надъядерный паралич, наследственный спастический парез, субарахноидальное кровоизлияние, перинатальное повреждение головного мозга, субклиническое повреждение головного мозга, повреждение спинного мозга, аноксически-ишемическое повреждение головного мозга, церебральную ишемию, очаговую церебральную ишемию, глобальную церебральную ишемию и гипоксическую гипоксию, повреждение брюшины, вызванное перитонеальным диализирующим раствором (PDF) и побочные эффекты, связанные с PD, гломерулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, интерстициальный нефрит, обструкцию, поликистоз почек), очаговый гломерулосклероз, иммунокомплексную нефропатию, диабетическую нефропатию, синдром Гудпасчера, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, урологический рак, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак почки, рак почки, рак печени, рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак брюшины, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, опухоли головного мозга (например, карциному головного мозга, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых), рак костей, саркому мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеальные выпоты, злокачественные плевральные выпоты, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластические новообразования, эпителиальную неоплазию, карциному желудка, карциному яичников, рак прямой кишки, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак влагалища, рак шейки матки, рак яичка, рак мочеполового тракта, рак пищевода, рак гортани, рак кожи, рак кости, рак щитовидной железы, саркому, глиобластомы, нейробластомы, рак желудочно-кишечного тракта, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидный рак, крупноклеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, лимфомы, рак толстой кишки, колоректальный аденома, гемангиоперицитому, миксоидную карциному, круглоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному пищевода, карциному полости рта, рак вульвы, рак коры надпочечников, опухоли, продуцирующие АКТГ, и лейкемию, респираторные инфекционные вирусы, такие как вирус гриппа, риновирус, вирус короны, вирус парагриппа, вирус РС, аденовирус, реовирус и т.п.), опоясывающий лишай, вызванный вирусом герпеса, диарею, вызванную ротавирусом, вирусный гепатит, СПИД, бактериальные инфекционные заболевания, такие как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, энтерогеморрагическая кишечная палочка, золотистый стафилококк, *MRS A*, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезнь Педжета, ахондроплазию, остеохондроз, гиперпаратиреоз, несовершенный остеогенез, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, некроз, вызванный вирусным гепатитом, некроз, вызванный шоком, некроз, вызванный аноксией, В-вирусный гепатит, гепатит ни А/ни В, цирроз, алкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), токсичность ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, "острую хроническую" печеночную недостаточность, хронические заболевания почек, повреждение почек/травму, повреждение почек/травму, вызванную нефритом, повреждение/травмау почки, вызванную пересадкой почки, повреждение/травму почки, вызванную хирургическим вмешательством, повреждение/травму почки, вызванную введением нефротоксичных препаратов, усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, HCMV-инфекцию, СПИД, рак, старческое слабоумие, травму, хроническую бактериальную инфекцию, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старение, гипобаропатию, заболевания, вызванные выбросом гистамина или лейкотриена-С4, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарствами или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный легочным кислородом или лекарствами, врожденную гипофосфатазию, фиброматозные поражения, фиброзную дисплазию, костный метаболизм, остеолитическую болезнь костей, лечение посттравматических операций на костях, лечение после протезирования суставов, лечение после пластических операций на костях, лечение после стоматологических операций, лечение химиотерапией костей или лечение лучевой

терапией костей, рак кости, хрупкую бляшку, расстройство, окклюзионное расстройство, стеноз, поражение коронарных артерий, поражение периферических артерий, артериальную окклюзию, формирование невризмы, формирование посттравматической аневризмы, рестеноз, послеоперационную окклюзию трансплантата, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, Базедова болезнь, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (аутоиммунную ИТП), мембранозный нефрит аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хашимото, тяжелую миастению, болезни

Холодовых и тепловых агглютининов, синдром Эвана, гемолитико-уремический синдром/тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ГУС/ТТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, аэритроплазию и их комбинации.

Для конкретных вариантов осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему или имеющему потенциально развивающийся атопический дерматит. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему или имеющему потенциально развивающийся ревматоидный артрит. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению, вводят субъекту, имеющему или имеющему потенциально развивающийся анкилозирующий спондилит. В другом конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению, вводят субъекту, имеющему или имеющему потенциально развивающийся миелодиспластический синдром.

#### В. Составы и введение

Фармацевтические композиции, содержащие одно или более активных соединений по настоящему изобретению, могут быть произведены любым подходящим способом, таким как смешивание, растворение, гранулирование, приготовление драже, растирание, эмульгирование, инкапсулирование, улавливание или лиофилизация. Фармацевтические композиции могут быть составлены с использованием одного или более физиологически приемлемых эксципиентов (например, разбавителей, носителей или вспомогательных веществ), одного или более адъювантов или их комбинаций для получения препаратов, которые можно использовать в фармацевтике.

Активное(ые) соединение(я) могут быть включены в состав фармацевтических композиций *per se* или в форме их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопного аналога или пролекарства. Обычно такие соли более растворимы в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, но также могут образовываться соли с меньшей растворимостью, чем соответствующие свободные кислоты и основания.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут иметь форму, подходящую практически для любого способа введения, включая, например, местный, глазной, пероральный, трансбуккальный, системный, назальный, инъекционный, например внутривенный или внутрибрюшинный, трансдермальный, ректальный, вагинальный и т.д. или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсуффляции.

Для местного введения активное(ые) соединение(я), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотопный аналог или пролекарство могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д. известны в технике.

Препараты для системного введения включают препараты, предназначенные для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, подбололочечной или внутрибрюшинной инъекции, а также препараты, предназначенные для трансдермального, трансмукозального перорального или легочного введения.

Подходящие препараты для инъекций включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного соединения (соединений) в водной или масляной среде. Фармацевтической композиции могут также содержать рецептурные агенты, такие как суспендирующий, стабилизирующий и/или диспергирующий агент. Композиции для инъекций могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в контейнерах с несколькими дозами, и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативно, инъекционный состав может быть предложен в виде порошка для восстановления подходящим носителем, включая, но не ограничиваясь этим, стерильную апирогенную воду, буфер, раствор декстрозы и т.д., перед применением. С этой целью активное(ые) соединение(я) может быть высушено любым известным в данной области способом, таким как лиофилизация, и восстановлено перед применением.

Для трансмукозального введения в препарате используются пенетранты, соответствующие барьеру, который необходимо проникнуть. Такие пенетранты известны в данной области техники.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, пасти-

лок, таблеток или капсул, приготовленных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как: связывающие агенты (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия); и/или смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты хорошо известными в данной области способами, например сахарами, пленками или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как: суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь); неводные носители (например, миндальное масло, масляные сложные эфиры, этиловый спирт, stromphog<sup>TM</sup> или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты могут также содержать буферные соли, консерванты, ароматизаторы, красители и подсластители по мере необходимости.

Хорошо известно, что препараты для перорального введения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение активного соединения.

Для трансбуккального введения фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток или леденцов, составленных обычным образом.

Для ректального и вагинального путей введения активное(ые) соединение(я) может быть составлено в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториях или мазей, содержащих обычные основы для суппозиториях, такие как масло какао или другие глицериды.

Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное(ые) соединение(я), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть удобно доставлены в виде аэрозольного спрея из баллончика под давлением или распылитель с использованием подходящего пропеллента, например) дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единица дозирования может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе (например, капсулы и картриджи, состоящие из желатина) могут быть составлены с использованием порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Конкретный пример состава водной суспензии, пригодной для назального введения с использованием имеющихся в продаже устройств для назального спрея, включает следующие ингредиенты: активное соединение (0,5-20 мг/мл); бензалкония хлорид (0,1-0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN®; 0,5-5 мг/мл); карбоксиметилцеллюлоза натрия или микрокристаллическая целлюлоза (1-15 мг/мл); фенилэтанол (1,4 мг/мл); и декстроза (20-50 мг/мл). pH конечной суспензии может быть отрегулирован в пределах от около pH 5 до pH 7, при этом pH около pH 5,5 является типичным.

Другой конкретный пример водной суспензии, пригодной для введения соединений путем ингаляции содержит 20 мг/мл раскрытого соединения(ий), 1% (об./об.) полисорбата 80 (TWEEN® 80), 50 мМ цитрата и/или 0,9% хлорида натрия.

Для глазного введения активное(ые) соединение(я) может быть составлено в виде раствора, эмульсии, суспензии и т.д., подходящих для глазного введения. В данной области техники известно множество носителей, подходящих для введения соединений в глаза. Конкретные неограничивающие примеры описаны в патентах США №№ 6261547; 6197934; 6056950; 5800807; 5776445; 5698219; 5521222; 5403841; 5077033; 4882150; и 4738851, которые включены в данный документ посредством ссылки.

Для пролонгированной доставки активное(ые) соединение(я) может быть составлено в виде депонированного препарата для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может быть составлен с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли. В качестве альтернативы можно использовать системы трансдермальной доставки, изготовленные в виде липкого диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное(ые) соединение(я) для чрескожной абсорбции. С этой целью можно использовать усилители проницаемости для облегчения трансдермального проникновения активного соединения(ий). Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патенте США №№ 5407713; 5352456; 5332213; 5336168; 5290561; 5254346; 5164189; 5163899; 5088977; 5087240; 5008110; и 4921475, которые включены в данный документ посредством ссылки.

В качестве альтернативы могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки.

Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами средств доставки, которые можно использовать для доставки активного(ых) соединения(й). Некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), также могут использоваться, хотя обычно за счет большей токсичности.

Фармацевтические композиции могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, который может содержать одну или более стандартных дозированных форм, содержащих активное(ые) соединение(я). Упаковка может, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями для введения.

Существует несколько подходов к транспортировке молекул через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся, помимо прочего, физические методы, методы на основе липидов и методы на основе рецепторов и каналов. Физические способы транспортировки соединения через гематоэнцефалический барьер включают, но не ограничиваются ими, полное обход гематоэнцефалического барьера и/или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере. Обходные методы включают, но не ограничиваются этим, прямую инъекцию (например, Papanastassiou et al., *Gene Therapy* 9:398-406, 2002), внутритканевую инфузию/конвекционную усиленную доставку (Bobo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:2076-2080, 1994) и имплантацию устройства доставки в головной мозг (см., например, Gill et al., *Nature Med.* 9:589-595, 2003). Отверстия в гематоэнцефалическом барьере включают, но не ограничиваются этим, ультразвук, осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита и пермеабилитации, например, брадикинином или пермеабилитатором А-7 (см., например, патенты США №№ 5112596, 5268164, 5506206 и 5686416). Соединения также могут быть инкапсулированы в липосомы, которые связаны с фрагментами связывания антител, которые связываются с рецепторами эндотелия сосудов гематоэнцефалического барьера.

В некоторых вариантах осуществления соединения можно вводить непрерывно путем инфузии в резервуары с жидкостью ЦНС или болюсной инъекцией. Соединения можно вводить с помощью постоянного катетера и средств непрерывного введения, таких как помпа, или с помощью имплантации препарата с замедленным высвобождением. Например, соединения можно вводить через постоянно имплантированные канюли или постоянно вводить с помощью осмотических мини-насосов. Подкожные насосы могут доставлять соединения в желудочки головного мозга.

#### С. Дозировки

Заявленное соединение, фармацевтической композиции или комбинации раскрытых соединений, как правило, будут использоваться в количестве, эффективном для достижения предполагаемого результата, например, в количестве, эффективном для ингибирования киназы RIP1 и/или для лечения, предотвращения или облегчения конкретного состояния. Заявленное(ые) соединение(я) или их фармацевтические композиции можно вводить терапевтически для достижения терапевтического эффекта или профилактически для достижения профилактического эффекта. Терапевтический эффект означает устранение или улучшение основного заболевания, которое лечат, и/или устранение или улучшение одного или более симптомов, связанных с основным заболеванием, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может страдать с основным расстройством. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только тогда, когда основная аллергическая реакция устраняется или ослабевает, но также когда пациент сообщает об уменьшении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после воздействия аллергена. В качестве другого примера терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала астматического приступа или снижение частоты или тяжести астматических эпизодов. Терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования заболевания, независимо от того, достигнуто ли улучшение.

Как известно специалистам в данной области техники, предпочтительная дозировка раскрытых соединений может зависеть от различных факторов, включая возраст, вес, общее состояние здоровья и тяжесть состояния пациента или субъекта, проходящего лечение. Дозировка также может быть адаптирована к полу человека и/или объему легких человека при введении путем ингаляции. Дозировка также может быть адаптирована для лиц, страдающих более чем от одного состояния, или для лиц с дополнительными состояниями, влияющими на объем легких и способность нормально дышать, например, от эмфиземы, бронхита, пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, хронической обструктивной болезни легких и от респираторных инфекций. Дозировка и частота введения раскрытого(ых) соединения(й) или их фармацевтических композиций, также будет зависеть от того, составлено ли раскрытое(ые) соединение(я) для лечения острых эпизодов состояния или для профилактического лечения расстройства. Специалист в данной области сможет определить оптимальную дозу для конкретного человека.

Для профилактического введения раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту или субъекту с риском развития одного из ранее описанных состояний. Например, если неизвестно, есть ли у пациента или субъекта аллергия на конкретное лекарство, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить перед введением лекарственного средства, чтобы избежать или ослабить аллергическую реакцию на лекарственное средство. Альтернативно, профилактическое введение

может быть использовано для предотвращения или облегчения появления симптомов у пациента, у которого диагностировано основное заболевание. Например, раскрытое(ые) соединение(я) или его фармацевтическую композицию можно вводить страдающему аллергией до ожидаемого контакта с аллергеном. Описанное соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции также можно профилактически вводить здоровым людям, которые неоднократно подвергались воздействию агентов, известных для одного из вышеописанных заболеваний, для предотвращения начала расстройства. Например, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить здоровому индивидууму, который неоднократно подвергается воздействию аллергена, который, как известно, вызывает аллергию, такого как латекс, с целью предотвращения развития аллергии у индивидуума. Альтернативно, раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту, страдающему астмой, до участия в действиях, вызывающих приступы астмы, чтобы уменьшить тяжесть астматического эпизода или полностью избежать его.

Эффективные дозы могут быть первоначально оценены из анализов *in vitro*. Например, начальная доза для применения у субъектов может быть составлена таким образом, чтобы достичь концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке крови, равной или выше  $IC_{50}$  или  $EC_{50}$  конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*. Дозы могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения. Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman и Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, глава 1, страницы 1-46, Pergamon Press, и цитируемые там ссылки содержат дополнительные указания относительно эффективных дозировок.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения имеют  $EC_{50}$  от более чем 0 до 20 мкМ, например, от более чем 0 до 10 мкМ, от более чем 0 до 5 мкМ, от более чем 0 до 1 мкМ, от более чем 0 до 0,5 мкМ, от более 0 до 0,1 мкМ или от более 0 до 0,05 мкМ.

Первоначальные дозы можно также оценить по данным *in vivo*, например, на животных моделях. Животные модели, пригодные для тестирования эффективности соединений для лечения или профилактики различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) Allergy 50(21 Suppl):6-9, обсуждение 34-38 и Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6): 1025-1033. Подходящие животные модели аллергического ринита описаны Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11): 1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 и Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1): 1-7. Специалисты в данной области могут адаптировать такую информацию для определения доз, подходящих для введения человеку.

В некоторых вариантах осуществления можно использовать анализы, подходящие для определения активности RIP1. Такие методы анализа можно использовать для оценки эффективности вариантов осуществления соединения, раскрытых в данном документе, и/или их можно использовать для определения количества/доз вариантов осуществления соединения, которые могут обеспечить желаемую эффективность. В некоторых вариантах осуществления анализ может представлять собой анализ ADP-Glo™, который оценивает способность соединения ингибировать RIP1. В других вариантах осуществления можно проводить анализы целых клеток с использованием клеток мыши и/или человека, такие как анализы некроптоза клеток U937 и/или L929, для определения безопасных и эффективных доз соединений, которые можно использовать в исследованиях человека *in vivo*. Используя данные цельноклеточные анализы, активность соединения против человеческого и/или мышинного RIP1 можно оценить в контексте *in vitro*, что затем позволяет специалисту в данной области определить безопасные и эффективные дозы для применения *in vivo*. Еще один анализ, который можно использовать для оценки активности соединений, описанных в данном документе, для лечения заболевания или состояния, связанного с RIP1, представляет собой модель острой гипотермии на мышах, в которой оценивают способность соединения ингибировать индуцированную TNF-альфа гипотермию. Каждый из данных анализов и различные результаты использования данных анализов подробно описаны в разделе "Примеры" настоящего описания.

Количества доз раскрытых соединений обычно находятся в диапазоне от более 0 мг/кг/день, например, 0,0001 мг/кг/день, или 0,001 мг/кг/день, или 0,01 мг/кг/день, по меньшей мере, до около 100 мг/кг/день. Более типично, доза (или эффективное количество) может варьироваться от около 0,0025 мг/кг до около 1 мг/кг, вводимая по меньшей мере один раз в день, например, от 0,01 мг/кг до около 0,5 мг/кг или от около 0,05 мг/кг. кг до около 0,15 мг/кг. Общая суточная доза обычно составляет от около 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг или до около 20 мг/кг в день, например от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг в день или от около 0,7 мг/кг в день до около 2,5 мг/кг/день. Величины дозировки могут быть выше или ниже в зависимости от, среди прочих факторов, активности раскрытого соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждавшихся выше.

Величина дозировки и интервал дозирования могут быть скорректированы для индивидуумов, чтобы обеспечить уровни раскрытого соединения в плазме крови, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в день, несколько раз в день, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в месяц,

несколько раз в месяц или один раз в год, в зависимости от того, среди прочего, способа введения, конкретного показания к лечению и заключение лечащего врача. Специалисты в данной области смогут оптимизировать эффективные локальные дозировки без ненужных экспериментов.

Фармацевтическая композиция, включающие одно или более раскрытых соединений, обычно содержат от более чем 0 до 99% раскрытого соединения или соединений и/или другого терапевтического агента в процентах от общей массы. Как правило, фармацевтическая композиция, включающие одно или более раскрытых соединений, содержат от около 1 до около 20% по массе раскрытого соединения и другого терапевтического агента и от около 80 до около 99% по массе фармацевтически приемлемого эксципиента. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать адъювант.

Предпочтительно раскрытое соединение, комбинации раскрытых соединений или их фармацевтические композиции обеспечивают терапевтический или профилактический эффект, не вызывая существенной токсичности. Токсичность раскрытого соединения может быть определена с использованием стандартных фармацевтических процедур. Соотношение доз между токсическим и лечебным (или профилактическим) эффектом является терапевтическим индексом. Предпочтительны раскрытые соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы.

## V. Примеры

### Пример 1.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием подходящего исходного соединения, такого как соединение 200 или соединение 206, проиллюстрированные на схемах выше. Типичный способ получения соединения 200 проиллюстрирован на схеме 8А, а типичный способ получения соединения 206 проиллюстрирован на схеме 8В.

Схема 8А

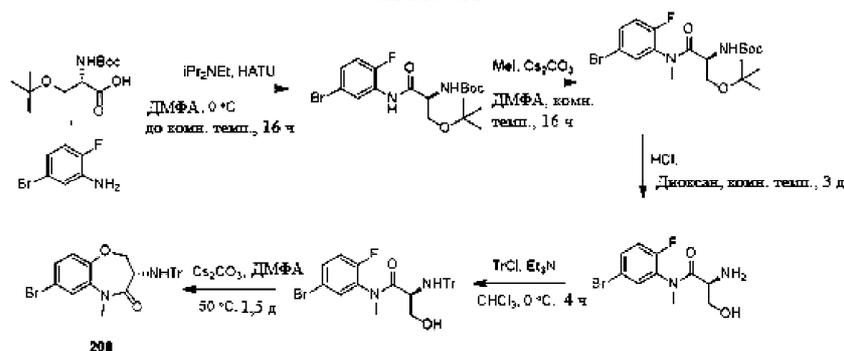
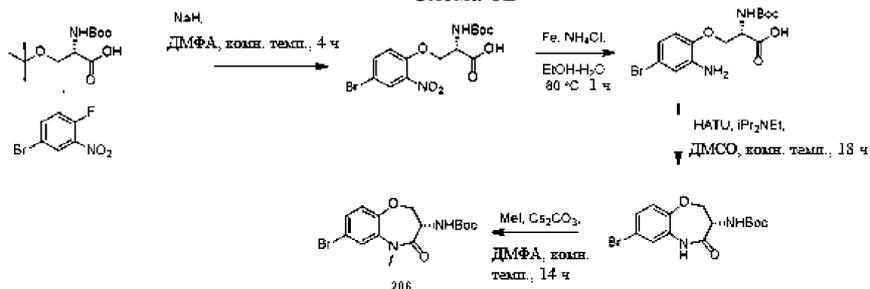


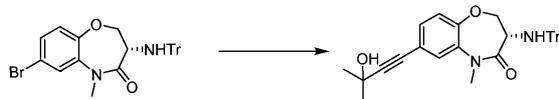
Схема 8В



Спектральная характеристика для 3-(S)-N-третиламино-7-бром-5-метил-4-оксобензоксазапин (200):  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41-7,38 (6H, м, 6H  $C(C_6H_5)_3$ ), 7,25-7,15 (10H, м, оксобензоксазапин Н-8, 9H  $C(C_6H_5)_3$ ), 7,00 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 6,91 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 4,50 (1H, дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,37 (1H, дд,  $J=11,5$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,53 (1H, дд,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 3,30 (1H, ш. с, NH), 2,87 (3H, с,  $NCH_3$ ).

Данные о характеристиках и конкретные способы получения репрезентативных соединений, раскрытых в данном документе, представлены ниже.

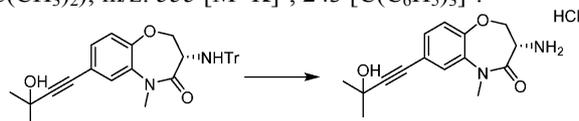
### Пример 2.



Синтез (S)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она: Смесь бромоксазапина (0,210 г, 0,410 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (0,566 г, 4,101 ммоль, 10,0 экв.) и иодида меди (I) (0,008 г, 0,041 ммоль, 0,1 экв.) в диметилформамиде (3,0 мл) дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли 2-метил-2-гидроксипут-3-ин (0,052 г, 0,060 ммоль, 0,615 ммоль, 1,5 экв.) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,024 г, 0,021 ммоль,

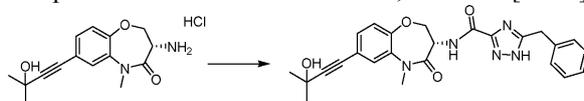
0,05 экв.), и реакционную смесь герметично закрывали перед нагреванием в микроволновом реакторе до 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (80 мл) и водой (80 мл). Органические слои промывали солевым раствором (80 мл), водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (10→80% EtOAc-гексан) давали исходный материал (0,091 г) и указанное в заголовке соединение (0,079 г) в виде бесцветного масла;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,38 (6H, м, 6H C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 7,24-7,7,14 (9H, м, 9H C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 7,13 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-8), 6,96 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазепин Н-9), 6,95 (1H, д, J=2,5 Гц, оксобензоксазепин Н-6), 4,48 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц), 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,37 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,55 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 2,78 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,62 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); m/z: 555 [M+K]<sup>+</sup>, 243 [C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.



Снятие защиты тритильной группы:

К раствору тритилзащищенного амина (0,079 г, 0,153 г, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли раствор хлористого водорода (0,15 мл 4М раствора в диоксане, 0,614 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем концентрировали досуха с получением белого твердого вещества, которое использовали без очистки; m/z: 275 [M+H]<sup>+</sup>.



Синтез (S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид: К раствору гидрохлорида аминооксобензоксазепина (0,076 ммоль, 1,0 экв.) и бензилтриазолкарбоновой кислоты (0,017 г, 0,084 ммоль, 1,1 экв.) в диметилформамиде (1,0 мл) добавляли диизопропиламин (0,025 г, 0,033 мл, 0,190 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением HATU (0,032 г, 0,084 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и распределяли между EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:1, 60 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (60 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл), водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0→10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества;

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,30-7,22 (7H, м, 7 x ArH), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазепин Н-9), 5,02 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,68 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,28 (1H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,14 (2H, с, CCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,63 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); m/z: 442 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Для получения соединений I-14, I-17 и I-35 можно использовать стадии, подобные вышеописанным для примера 2.

Пример 3.

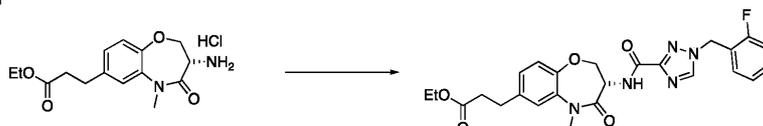


Синтез этил-(S,E)-3-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)акрилата: К суспензии трет-бутил-(S)-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ила)карбамата (0,500 г, 1,35 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (8 мл) дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли этилакрилат (0,270 г, 0,29 мл, 2,70 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (0,272 г, 0,37 мл, 2,0 экв.) с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфина) (0,156 г, 0,14 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 100°C в течение 1 ч и 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органические слои промывали солевым раствором (70 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (70 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография (10→40% EtOAc-гексан) давала указанное в заголовке соединение (0,250 г, %) в виде желтой пены; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (1H, д, J=16,0 Гц, ArCH=CHCO), 7,35 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-8), 7,33 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-6), 7,14 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазепин Н-9), 6,37 (1H, д, J=16,0 Гц, ArCH=CHCO), 5,49 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 4,65 (1H, дт, J=11,0, 7,0 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,57 (1H, дд, J=9,5, 7,0 Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 4,27 (2H, к, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,19 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,39 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,34 (3H, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); m/z: 291 [M+H-CO<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>.



Синтез этил-(S)-3-(3-амино-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)про-

паноата: раствор  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного сложного эфира (0,25 г, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (20 мл) добавляли палладий на угле (0,23 г). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 14 ч. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через celite®, элюируя этилацетатом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,04-6,82 (3H, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 5,50 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 4,61 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,52 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,14-4,07 (1H, м, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,12 (2H, к,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,36 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,91 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,59 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1,37 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,23 (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $m/z$ : 337  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 293  $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ . Неочищенный материал растворяли в дихлорметане (10 мл). Хлористый водород (0,80 мл 4М раствора в диоксане, 3,21 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч перед добавлением дополнительного количества раствора хлористого водорода (0,8 мл, 5,0 экв.). После перемешивания в течение еще 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный материал использовали без дополнительной очистки;  $m/z$ : 293  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

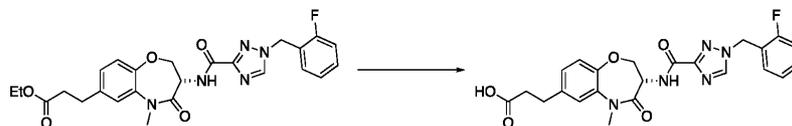


Синтез этил-(S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноата:

Фторбензилтриазол (0,116 г, 0,525 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору этил-(S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропаноата (0,140 г, 0,477 ммоль, 1,0 экв.) и диизопропилэтиламина (0,154 г, 0,21 ммоль, 2,5 экв.) в диметилформамиде (5,0 экв.). Добавляли НАТУ (0,199 г, 0,525 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  (120 мл) и  $\text{NaHCO}_3$ -вода (1:1, 120 мл). Органические слои промывали соевым раствором (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография (40→80%  $\text{EtOAc}$ -гексан) давала указанное в заголовке соединение (0,138 мг) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (1H, с, триазол Н-5), 8,05 (1H, д, 7,0 Гц, NH), 7,38-7,30 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,26-7,07 (6H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-7, Н-8, Н-9), 5,42 (2H, с,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 5,08 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,75 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,24 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,9, 160,6 (д,  $J$  248,5 Гц), 158,3, 156,7, 150,1, 144,1 (д,  $J=2,0$  Гц), 136,0, 131,1 (д,  $J=8,5$  Гц), 130,9 (д,  $J=2,5$  Гц), 127,6, 125,7, 124,9 (д,  $J$  Гц), 123,3, 123,1, 121,2 (д,  $J$  14,0 Гц), 115,8 (д,  $J$  21,5 Гц), 77,3, 49,2, 47,9 (д,  $J=4,0$  Гц), 35,5;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -118,1;  $m/z$ : 518  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 496,1991,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  496,1973).

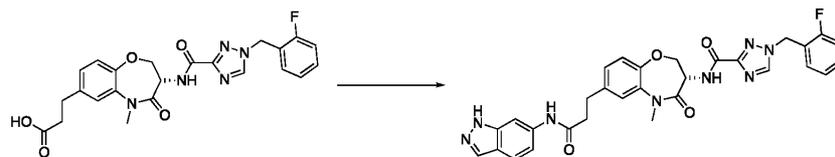
Можно использовать стадии, аналогичные описанным выше для примера 3 и приведенным ниже для примеров 4 и 5 для получения соединений I-10, I-11, I-13, I-18, I-19, I-26, I-27, I-33, I-34 и I-22 и I-23 (где двойная связь линкерной группы не восстанавливается перед связыванием).

Пример 4.



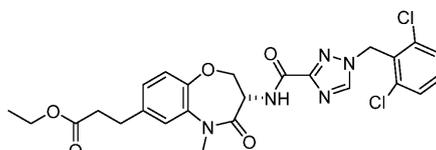
Синтез (S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропановой кислоты: к раствору этилового эфира (0,103 г, 0,208 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (0,017 г, г, 0,416 ммоль, 2,0 экв. в 1 мл воды). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед распределением между  $\text{EtOAc}$  (80 мл) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 мл). Экстрагировали водную фазу  $\text{EtOAc}$  (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография (0→10%  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) дала указанное в заголовке соединение (0,054 г.) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,12 (1H, с, триазол Н-5), 8,04 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,40-7,30 (2H, м, 2 x  $\text{ArH}$ ), 7,16 (1H, дд,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1 x  $\text{ArH}$ ), 7,14-7,10 (2H, м, 2 x  $\text{ArH}$ ), 7,07 (2H, м, 2 x  $\text{ArH}$ ), 5,43 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ ), 5,07 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,73 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,22 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,96 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,70 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -118,1 (дд,  $J=16,5, 7,0$  Гц);  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 468,1688,  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  468,1678).

## Пример 5.



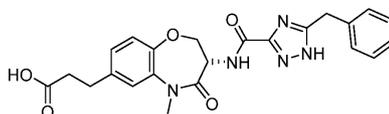
Синтез (S)-N-(7-(3-((1H-индазол-6-ил)амино)-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты: раствор (S)-3-(3-(1-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропановой кислоты (0,049 г, 0,105 ммоль, 1,0 экв.) и 6-аминоиндазола (0,017 г, 0,126 ммоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде (10 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропиламин (0,027 г, 0,036 мл, 0,210 ммоль, 2,0 экв.) с последующим добавлением НАТУ (0,048 г, 0,126 ммоль, 1,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл). Объединенную водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Колоночная хроматография (0→10% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (1H, с, триазол Н-5), 8,00 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,94 (1H, д, J 0,5 Гц, индазол Н-3), 7,90 (1H, с, NH), 7,83 (1H, м, индазол Н-7), 7,57 (1H, д, J=9,0 Гц, индазол Н-4), 7,37-7,30 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,13 (1H, тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,09-7,00 (5H, м, индазол Н-5, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, оксобензоксазепин Н-6, Н-7, Н-9), 5,40 (2H, с, <sup>13</sup>C Н<sub>2</sub> C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> F), 5,02 (1H, тд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,63 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,23 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,29 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,03 (2H, т, J=7,0 Гц, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON), 2,68 (2H, м, ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 170,6, 168,7, 160,7 (д, J 248,5 Гц), 158,8, 156,4, 148,4, 144,4, 140,6, 138,5, 136,3, 135,9, 134,3, 131,2 (д, J=8,5 Гц), 131,0 (д, J 3,0 Гц), 127,5, 124,9 (д, J=4,0 Гц), 123,4, 122,9, 121,1, 121,0, 120,3, 115,8 (д, J=20,5 Гц), 115,3, 101,1, 77,2, 49,1, 48,0 (д, J=4,0 Гц), 39,3, 35,3, 31,1; <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,0; m/z: 583 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 583,2205, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 583,2212).

## Пример 6.



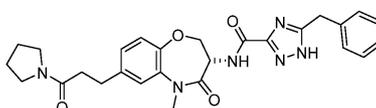
Этил-(S)-3-(3-(1-(2,6-дихлорбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-этил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропионовая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 7,96 (1H, с, триазол Н-5), 7,42 (2H, м, 2 x ArH), 7,32 (1H, дд, J=9,0, 7,0 Гц, 1 x ArH), 7,10 (1H, м, 1 x ArH), 7,06 (2H, дд, J=6,0, 2,0 Гц, 2 x ArH), 5,70 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>), 5,07 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,74 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,21 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,14 (2H, к, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,95 (2H, т, J 7,5 Гц, 2H ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,63 (2H, т, J=7,5 Гц, 2H ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1,24 (3H, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,5, 168,9, 158,3, 156,5, 148,4, 143,9, 138,4, 136,9, 135,8, 131,4, 129,1, 128,9, 127,5, 123,2, 122,9, 77,2, 60,6, 49,4, 49,3, 35,7, 35,5, 30,3, 14,2; m/z: 548, 546 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 546,1291, C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 546,1306).

## Пример 7.



(S)-3-(3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропионовая кислота: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,32-7,22 (5H, м, 5 x ArH), 7,08-7,06 (3H, м, 3 x ArH), 4,97 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц), оксобензоксазепин Н-3), 4,62 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,24 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,13 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,38 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,94 (2H, м, 2H ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2,70 (2H, м, 2H ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H); <sup>19</sup>F ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ -118,1; m/z: 450 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 450,1760, C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 450,1772).

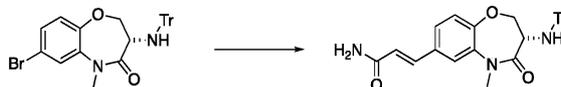
## Пример 8.



(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропионовая кислота:

зо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,29-7,21 (5H, м, 5 x ArH), 7,10-7,07 (3H, м, 3 x ArH), 5,05 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц), оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,22 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,15 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3,45 (2H, т,  $J=7,0$  Гц, 2H пирролидина), 3,38 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,35 (2H, м, 2H пирролидина), 2,97 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,57 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1,92 (2H, м, 2H пирролидина), 1,83 (2H, м, 2H пирролидина);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4, 168,9, 158,5, 148,2, 139,5, 135,9, 135,7, 128,9, 128,8, 127,6, 127,1, 123,5, 122,7, 77,1. 49,2, 46,6, 45,8, 36,6, 35,5, 33,2, 30,4, 26,0, 24,4;  $m/z$ : 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 503,2403,  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  503,2401).

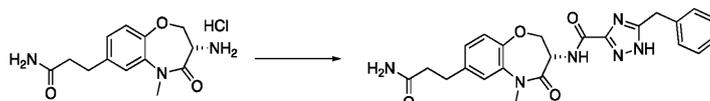
Пример 9.



Синтез (S,E)-3-(5-метил-4-оксо-3-(третиламино)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)акриламида: к смеси бромкобензоксазапина (0,300 г, 0,586 ммоль, 1,0 экв.) и акриламида (0,062 г, 0,879 ммоль, 1,5 экв.) добавляли диметилформамид (5 мл), и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли триэтиламин (0,178 г, 0,24 мл, 1,758 ммоль, 3,0 экв.), затем X-PhosPd G2 (0,046 г, 0,059 ммоль, 0,1 экв.), реакционную смесь герметизировали и нагревали до  $120^\circ\text{C}$  в микроволновой печи в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органические слои промывали соевым раствором (80 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (80 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0 $\rightarrow$ 10%  $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$ ) дала указанное в заголовке соединение (0,267 г, 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (1H, д,  $J$  15,5 Гц,  $\text{ArCH}=\text{CHCO}$ ), 7,39-7,36 (7H, м, 6H  $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ , оксобензоксазапин Н-8), 7,25-7,13 (9H, м, 9H  $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ), 7,01 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 6,97 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-6), 6,39 (1H, д,  $J$  15,5 Гц,  $\text{ArCH}=\text{CHCO}$ ), 5,95 (2H, шир. с,  $\text{NH}_2$ ), 4,51 (1H, дд,  $J=9,5, 7,0$  Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 4,39 (1H, дд,  $J=11,5, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,54 (1H, д,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 3,31 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, NH), 2,94 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $m/z$ : 526  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 243  $[\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]^+$ .



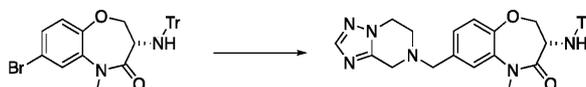
Синтез (S)-3-(3-амино-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропанамида: раствор  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбоксамид (0,267 г, 0,532 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате - метаноле (5:2, 7 мл) продували азотом и добавляли палладий на угле (0,100 г). Реакционную смесь продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Реакционную смесь продували азотом и фильтровали через целит, элюируя  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли хлороводород (0,66 мл 4М раствора в диоксане, 2,659 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, образовался белый осадок. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без очистки;  $m/z$ : 265  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Синтез (S)-N-(7-(3-амино-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-бензил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид:

К смеси гидрохлорида аминооксобензоксазапина (0,134 ммоль, 1,0 экв.) и бензилтриазолкарбонвой кислоты (0,033 г, 0,161 ммоль, 1,2 экв.) в диметилформамиде (1,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,043 г, 0,058 мл, 0,335 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением  $\text{HATU}$  (0,102 г, 0,268 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и распределяли между  $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5:1, 60 мл) и водой (60 мл). Органические слои промывали соевым раствором (50 мл), водой (60 мл) и соевым раствором (50 мл). Органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0 $\rightarrow$ 10%  $\text{MeOHCH}_2\text{Cl}_2$ ) дала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,36-7,28 (5H, м, 5 x ArH), 7,11-7,06 (3H, м, 3 x ArH), 5,44 (2H, шир. с,  $\text{CONH}_2$ ), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,68 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,24 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,17 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,99 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,54 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ );  $m/z$ : 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

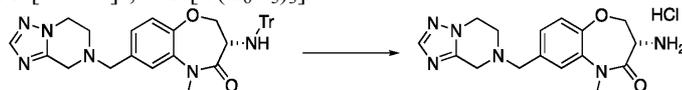
Пример 10.



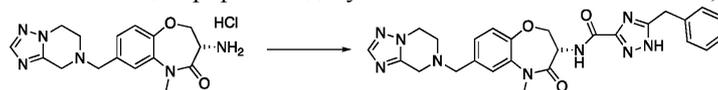
Образование (S)-7-((5,6-дигидро[1,2,4]триазол[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)-5-метил-3-(третил-

амино)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-она:

Диоксан (4 мл) и воду (2 мл) добавляли к смеси бромбензоксазапина (0,270 г, 0,527 ммоль, 1,0 экв.), 7-((трифтор- $\lambda^4$ -боранил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиперазина, калиевой соли (0,180 г, 0,738 ммоль, 1,4 экв.), и карбоната цезия (0,515 г, 1,581 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение десяти минут. Добавляли X-PhosPd G2 (0,021 г, 0,026 ммоль, 0,05 экв.), реакционную смесь герметично закрыли и нагревали в микроволновой печи до 140°C в течение 45 мин. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (80 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0→10% MeOH [2M NH<sub>3</sub>]-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) дала указанное в заголовке соединение (0,255 г) в виде желтого масла; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (1H, с, триазол Н-3), 7,38-7,35 (6H, м, 6H C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 7,21-7,11 (9H, м, 9H C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 7,02 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 6,97 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,87 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-6), 4,50 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,36 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,16 (2H, т, J=5,5 Гц, 2H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,82 (2H, с, ArCH<sub>2</sub>N или NCH<sub>2</sub>CN), 3,69 (2H, с, ArCH<sub>2</sub>N или NCH<sub>2</sub>CN), 3,51 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 2,91 (2H, т, J=5,5 Гц, 2H ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,88 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 593 [M+Na]<sup>+</sup>, 243 [C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

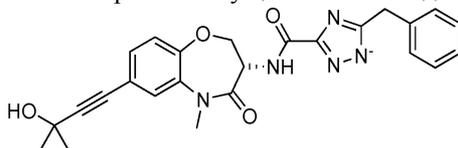


Снятие защиты тритильной группы: к раствору тритилзащищенного амина (0,255 г, 0,447 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4,0 мл) добавляли хлороводород (0,56 мл 4M раствора в диоксане, 2,237 ммоль, 5,0 экв.). Образовался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и использовали без очистки; m/z: 329 [M+H]<sup>+</sup>.



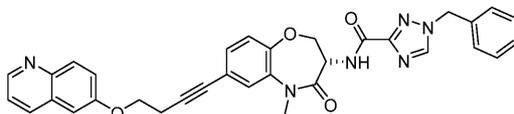
Образование (S)-5-бензил-N-(7-((5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиперазин-7(8*H*)-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты: к раствору гидрохлорида аминоксобензоксазапина (0,377 ммоль, 1,0 экв.) и бензилтриазолкарбоновой кислоты (0,077 г, 0,377 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (4,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,122 г, 0,16 мл, 0,943 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли и NATU (0,143 г, 0,377 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1, 60 мл) и NaHCO<sub>3</sub>-вода (1:1, 60 мл). Органические слои промывали солевым раствором (60 мл). Объединенную водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (90 мл) и солевым раствором (90 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0→8% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (1H, ш.м, NH), 7,75 (1H, с, триазол Н-3), 7,29-7,21 (7H, м, 7 × ArH), 7,16 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,10 (1H, оксобензоксазапин Н-3), 4,74 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,28 (1H, т, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,21 (2H, т, J=5,5 Гц, 2H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,15 (2H, с, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,84, 3,78 (2H, 2д система АВ, J 15,5 Гц, ArCH<sub>2</sub> N или NCH<sub>2</sub>C), 3,77, 3,73 (2H, 2д система АВ, J 13,5 Гц, ArCH<sub>2</sub>N или NCH<sub>2</sub>C), 3,40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,02 (2H, т, J=5,5 Гц, 2H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); m/z: 514 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 514,2324, C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 514,2310).

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления соединений описаны ниже.



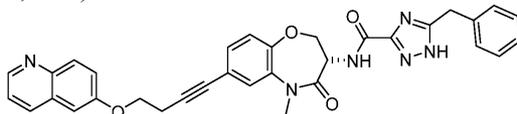
(S)-5-бензил-3-((7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)карбамоил)-1,2,4-триазол-1-ид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO) δ 7,83 (1H, д, J=8,0 Гц, NH), 7,45 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,25 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,20-7,15 (5H, м, оксобензоксазапин Н-9, 4H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,09-7,04 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,47 (1H, шир с, OH), 4,81-4,74 (1H, м, оксобензоксазапин Н-3), 4,39-4,36 (2H, м, 2H оксобензоксазапина Н-2), 3,84 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,28 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,44 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); m/z: 442 [M+H]<sup>+</sup>.



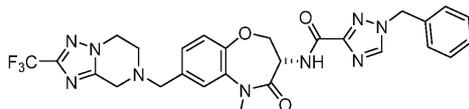
(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-6-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (1H, дд,  $J=4,0, 1,5$  Гц, хинолин Н-2), 8,03 (2H, м, NH, хинолин Н-4), 8,01 (1H, д,  $J=9,5$  Гц, хинолин Н-8), 7,99 (1H, с, триазол Н-5), 7,40 (1H, дд,  $J=9,0, 3,0$  Гц, хинолин Н-7), 7,37-7,33 (4H, м, 4H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,28-7,24 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, хинолин Н-5), 7,10 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,36 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,75 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,30 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,24 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,98 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ );  $m/z$ : 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573,2244,  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  573,2245).



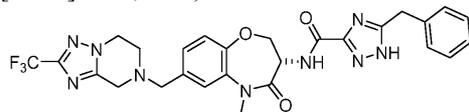
(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-6-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (1H, дд,  $J=4,0, 1,5$  Гц, хинолин Н-2), 8,05 (2H, м, NH, хинолин Н-4), 8,00 (1H, д,  $J=9,5$  Гц, хинолин Н-8), 7,40 (1H, дд,  $J=9,5, 3,0$  Гц, хинолин Н-7), 7,34 (1H, м, хинолин Н-3), 7,25 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,25-7,20 (6H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-7), 7,11 (1H, д,  $J=3,0$  Гц, хинолин Н-5), 7,09 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,67 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,29 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,37 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,98 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 156,6, 149,7, 148,0, 144,3, 136,0, 134,9, 131,0, 130,8, 129,2, 128,8 (2C), 128,6, 127,1, 126,5, 123,1, 122,4, 121,4, 121,0, 106,3, 86,6, 80,7, 77,2, 66,2, 49,1, 35,4, 33,4, 20,4;  $m/z$ : 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573,2262,  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  573,2245).



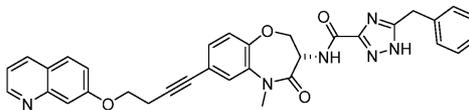
(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8H)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,00 (1H, с, триазол Н-5), 7,38-7,33 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,27-7,24 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,19 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,15 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,35 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,09 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,73 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,26-4,21 (3H, м, 1H оксобензоксазапина Н-2), 2H  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,87 (2H, с, 2H  $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,75 (2H, с, 2H  $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,01 (2H, тд,  $J=5,0, 1,5$  Гц, 2H из  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8, 158,4, 156,6, 153,5 (к,  $J=39,5$  Гц), 152,2, 149,6, 143,9, 136,4, 134,5, 133,7, 129,2, 129,0, 128,2, 127,8, 123,4, 123,3, 119,2 (к,  $J=270,5$  Гц), 77,2, 60,6, 54,3, 50,7, 49,2, 48,4, 47,1, 35,6;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65,4  $m/z$ : 582  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 582,2188,  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  582,2183).



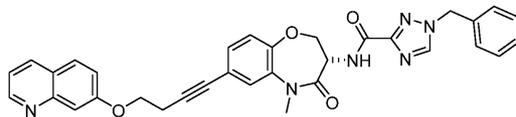
(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пирозин-7(8H)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,27-7,21 (6H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-8), 7,21 (1H, дд,  $J=7,5, 2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,15 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,07 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,69 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,29-4,23 (3H, м, 1H оксобензоксазапин Н-2, 2H  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,12 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,86 (2H, с, 2H  $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,76 (2H, с, 2H  $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,03 (2H, т,  $J=5,5$  Гц, 2H из  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8, 158,7, 153,4 (к,  $J=39,5$  Гц), 152,2, 149,6, 136,3, 135,7, 134,6, 128,8, 128,7, 127,9, 127,1, 123,4, 123,2, 123,1, 119,2 (к,  $J=269,5$  Гц), 77,1, 60,7, 50,4, 49,4, 48,6, 47,1, 35,6, 33,0;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65,3  $m/z$ : 582  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 582,2167,  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  582,2183).



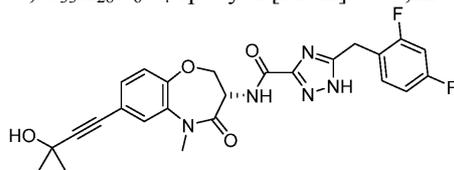
(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хинолин-7-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (1H, дд,  $J=4,5, 2,0$  Гц, хиолин Н-2), 8,09-8,06 (2H, м, NH, хиолин Н-4), 7,70 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, хиолин Н-5), 7,50 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, хиолин Н-8), 7,27-7,17 (9H, м, хиолин Н-3, Н-6, оксобензоксапин Н-6, Н-8,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,07 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 5,00 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,66 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,31 (2H, тд,  $J=7,0, 2,5$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ), 4,24 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 4,13 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,36 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,97 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 159,6, 158,6, 150,3, 149,6, 149,5, 136,0 (2C), 135,9, 131,0, 128,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,7, 123,0, 121,0, 120,1, 119,1, 107,9, 86,8, 80,6, 77,2, 66,1, 49,2, 35,5, 33,2, 20,3;  $m/z$ : 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573,2269,  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  573,2245).



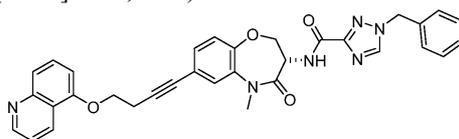
(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хиолин-7-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (1H, дд,  $J=4,5, 2,0$  Гц, хиолин Н-2), 8,06 (1H, дд,  $J=8,0, 1,5$  Гц, хиолин Н-4), 8,03 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,99 (1H, с, триазол Н-5), 7,70 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, хиолин Н-5), 7,45 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, хиолин Н-8), 7,37-7,33 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксапин Н-6), 7,27-7,22 (6H, м, хиолин Н-6, Н-3, оксобензоксапин Н-8, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксапин Н-6), 7,09 (1H, дд,  $J=8,0, 0,5$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 5,35 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,75 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,33 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ), 4,23 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,98 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8, 159,4, 158,4, 156,6, 150,6, 149,8, 149,7, 143,9, 135,9, 135,7, 133,7, 130,9, 129,2, 128,9, 128,2, 126,5, 123,7, 123,1, 121,0, 119,9, 119,1, 108,2, 86,6, 80,7, 77,1, 66,1, 54,3, 49,1, 38,6, 35,5, 20,3;  $m/z$ : 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573,2249,  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  573,2245).



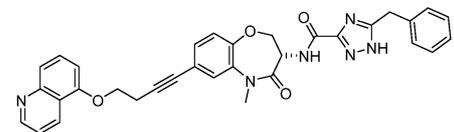
(S)-5-(2,4-дифторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,27-7,20 (3H, м, оксобензоксапин Н-6, Н-8, 1H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 6,82-6,74 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 4,99 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,66 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 4,12 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,61 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -111,2; -113,2;  $m/z$ : 478  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 496,1795,  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  496,1791).



(S)-1-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хиолин-5-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

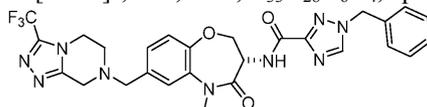
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (1H, дд,  $J=4,0, 2,0$  Гц, хиолин Н-2), 8,63 (1H, ддд,  $J=8,5, 2,0, 1,0$  Гц, хиолин Н-4), 8,02 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,99 (1H, с, триазол Н-5), 7,70 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, хиолин Н-8), 7,59 (1H, дд,  $J=8,5, 7,5$  Гц, хиолин Н-7), 7,38-7,33 (4H, м, хиолин Н-3, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксапин Н-6), 7,26-7,22 (4H, м, оксобензоксапин Н-8, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксапин Н-6), 7,09 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 6,89 (1H, дд,  $J=7,5, 0,5$  Гц, хиолин Н-6), 5,35 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,73 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,35 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ ), 4,24 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 3,37 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,03 (2H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$ );  $m/z$ : 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 573,2251,  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$ , требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  573,2245).



(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(4-(хиолин-5-илокси)бут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

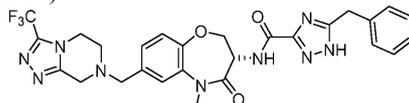
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (1H, дд,  $J=4,0, 2,0$  Гц, хиолин Н-2), 8,64 (1H, ддд,  $J=8,5, 2,0, 1,0$

Гц, хиолин Н-4), 8,07 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 7,69 (1Н, д, J=8,5 Гц, хиолин Н-8), 7,59 (1Н, дд, J=8,5, 7,5 Гц, хиолин Н-3), 7,26-7,17 (7Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,08 (1Н, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,90 (1Н, дд, J=8,0, 0,5 Гц, хиолин Н-6), 5,02 (1Н, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3)), 4,66 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,36 (2Н, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C), 4,25 (1Н, дд, J=11,0, 10,0 Гц), 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,13 (2Н, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,36 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 3,04 (2Н, т, J=7,0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,7, 158,5, 153,9, 150,6, 149,7, 148,9, 136,0, 131,0, 130,9, 129,4, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,1, 121,8, 121,0, 120,9, 120,3, 105,4, 86,7, 80,7, 77,2, 49,1, 35,5, 33,2, 20,5; m/z: 573 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 573,2266, C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, требует [M+H]<sup>+</sup> 573,2245).



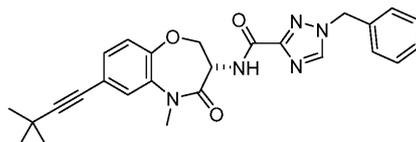
(S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 8,02 (1Н, с, триазол Н-5), 7,39-7,35 (3Н, м, 3 x ArH), 7,29-7,26 (2Н, м, 2 x ArH), 7,20 (2Н, м, 2 x ArH), 7,17 (1Н, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,38 (2Н, с, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,12 (1Н, д, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1Н, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,15 (1Н, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 2Н, т, J=5,5 Гц, 2Н NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,98, 3,93 (2Н, 2d система АВ, J 15,5 Гц, 2Н ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,76 (2Н, с, 2Н ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,42 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 2,96 (2Н, дт, J=4,0, 5,5 Гц, 2Н NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -63,2; m/z: 582 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 582,2173, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 582,2183).



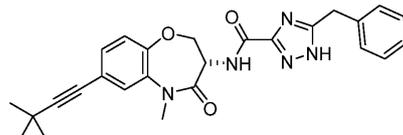
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((3-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01 (1Н, д, J=7,0 Гц, NH), 7,27-7,19 (7Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,16 (1Н, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,09 (1Н, дт, J=10,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1Н, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1Н, дд, J=10,5, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 4,14 (4Н, м, 2Н NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2Н ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,93 (2Н, с, 2Н ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,78, 3,74 (2Н, 2d система АВ, J 13,5 Гц, 2Н ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,40 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 2,97 (2Н, т, J=5,5 Гц, 2Н NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,8, 158,6, 152,0, 149,6, 143,4 (к, J 40,0 Гц), 136,4, 135,8, 134,3, 128,8, 128,7, 127,9, 127,1, 126,9, 123,4, 123,2, 118,3 (к, J=270,5 Гц), 77,2, 60,8, 49,5, 49,4, 43,6, 35,6, 33,1; <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -63,2; m/z: 582 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 582,2208, C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 582,2183).



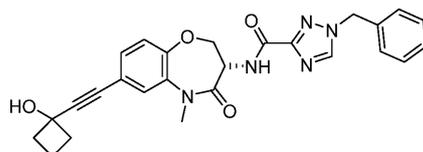
(S)-1-Бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (1Н, д, J=7,0 Гц, NH), 8,01 (1Н, с, триазол Н-5), 7,40-7,36 (3Н, м, 3Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,29-7,23 (4Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,09 (1Н, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,38 (2Н, с, NCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,06 (1Н, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1Н, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,24 (1Н, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 3,40 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 1,32 (9Н, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 458,2205, C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 458,2187).



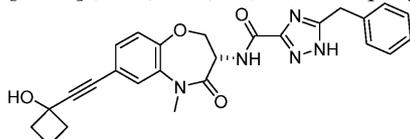
(S)-5-Бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[б][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 7,26-7,21 (7Н, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,07 (1Н, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,02 (1Н, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1Н, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1Н, дд, J Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2)), 4,15 (2Н, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,40 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 1,32 (9Н, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,7, 158,5, 149,2, 135,9, 135,8, 130,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,4, 122,8, 121,8, 99,4, 77,6, 77,2, 49,1, 35,5, 33,2, 30,9, 27,9; m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 458,2200, C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 458,2187).



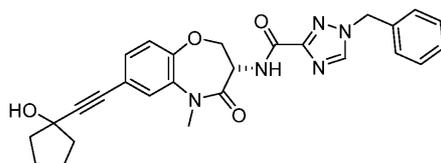
(S)-1-Бензил-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,99 (1H, с, триазол Н-5), 7,38-7,34 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,29-7,25 (4H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,11 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 5,36 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,75 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,25 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,55-2,49 (2H, м, 2H сBuH-2, Н-4), 2,33 (2H, м, 2H сBuH-2, Н-4), 1,87 (2H, м, сBuH-3);  $m/z$ : 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 454  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472,1994,  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1979).



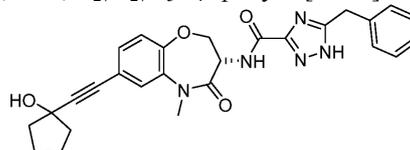
(S)-5-Бензил-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,29-7,20 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 2H оксобензоксазепина Н-6, Н-8, Н-9), 7,10 (1H, дд,  $J=7,5$ , 1,0 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-6, Н-8, Н-9), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,66 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,28 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 4,15, 4,11 (2H, 2д система АВ,  $J=16,0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,57-2,50 (2H, м, 2H сBuH-2, Н-4), 2,35 (2H, м, 2H сBuH-2, Н-4), 1,92-1,84 (2H, м, сBuH-3);  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 158,7, 149,9, 136,0, 135,8, 131,0, 128,8, 128,7, 127,0, 126,5, 123,0, 120,4, 93,4, 81,9, 76,9, 68,2, 49,1, 38,5, 33,0, 35,5;  $m/z$ : 454  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472,1999,  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1979).



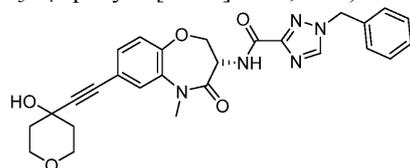
(S)-1-бензил-N-(7-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,99 (1H, с, триазол Н-5), 7,38-7,34 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,28-7,26 (4H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 5,36 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,75 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,24 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,40 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,08-1,99 (4H, м, циклопентан Н-2, Н-5), 1,90-1,84 (2H, м, 2H циклопентан Н-3, Н-4), 1,83-1,76 (2H, м, 2H циклопентан Н-3, Н-4);  $m/z$ : 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 468  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 486,2122,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  486,2136).



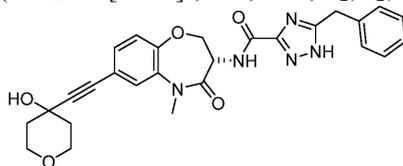
(S)-5-Бензил-N-(7-((1-гидроксициклопентил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,31-7,23 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-7), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,68 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,08-1,97 (4H, м, циклопентан Н-2, Н-5), 1,90-1,85 (2H, м, 2H циклопентан Н-3, Н-4), 1,82-1,76 (2H, м, 2H циклопентана Н-3, Н-4);  $m/z$ : 468  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 486,2154,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  486,2136).



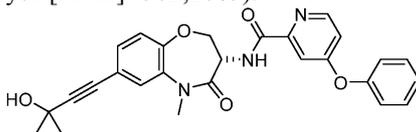
(S)-1-Бензил-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,02 (1H, с, триазол Н-5), 7,39-7,35 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,31-7,27 (4H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,14 (1H, дд,  $J=8,0, 1,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,37 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,08 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,95 (2H, дт,  $J=12,0, 4,5$  Гц, 2H пирана Н-2, Н-6), 3,72 (2H, дд,  $J=12,0, 9,0, 3,0$  Гц, 2H пирана Н-2, Н-6), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,07-2,02 (2H, м, 2H пиран Н-3, Н-5), 1,89 (2H, дд,  $J 13,0, 9,0, 4,0$  Гц, 2H пиран Н-3, Н-5);  $m/z$ : 502  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 484  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 502,2105,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  502,2085).



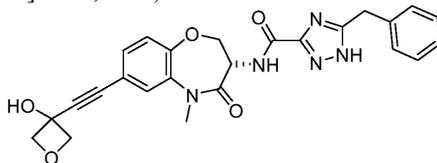
(S)-5-бензил-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1H, д,  $J=6,5$  Гц, NH), 7,28-7,19 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,09 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,00 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,64 (1H, дд,  $J=9,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1H, т,  $J=10,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,12 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,93 (2H, дт,  $J=12,0, 4,5$  Гц, 2H пирана Н-2, Н-6), 3,70 (2H, дд,  $J=11,5, 9,0, 2,5$  Гц, 2H пирана Н-2, Н-6), 3,37 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,03 (2H, м, 2H пирана Н-3, Н-5), 1,88 (2H, дд,  $J 13,0, 9,0, 4,0$  Гц, 2H пирана Н-3, Н-5);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,6, 158,7, 150,1, 136,1, 135,7, 131,1, 128,9, 128,8, 127,1, 126,6, 123,2, 120,0, 92,3, 83,4, 77,3, 66,1, 64,8, 49,1, 39,9, 35,6, 33,1;  $m/z$ : 484  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 502,2080,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  502,2085).



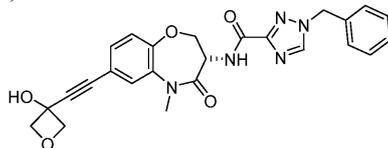
(S)-и-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,42 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,40 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,27-7,22 (3H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,05 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,93 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,61 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 150,0, 136,2, 130,8, 130,3, 126,4, 125,6, 123,0, 120,7, 120,3, 114,4, 110,6, 94,4, 80,7, 77,2, 65,6, 49,3, 35,4, 31,4;  $m/z$ : 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472,1891,  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1867).



(S)-5-Бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

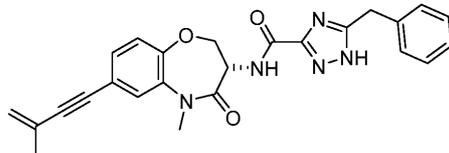
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,33-7,26 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,14 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,03 (1H, д,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,80 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетан Н-2, Н-4), 4,70 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,16 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,98 (1H, ш. с, OH);  $m/z$ : 474  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 474,1789,  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,1772).



(S)-1-Бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

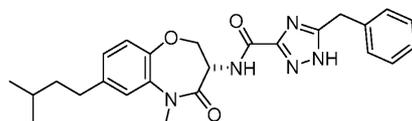
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,01 (1H, с, триазол Н-5), 7,37 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,28-7,25 (4H, м, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин

H-9), 5,35 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,04 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин H-3), 4,89 (2H, дд,  $J=7,0, 1,0$  Гц, 2H оксетана H-2, H-4), 4,78 (2H, ддд,  $J=6,5, 2,0, 1,0$  Гц, 2H оксобензоксазапина H-2, H-4), 4,72 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,5, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 3,53 (1H, с, OH), 3,38 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 158,4, 156,5, 150,4, 144,0, 136,1, 133,7, 130,9, 129,2, 129,0, 128,2, 126,6, 123,4, 119,5, 88,9, 84,5, 77,1, 67,3, 54,4, 53,4, 49,1, 35,5;  $m/z$ : 474  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



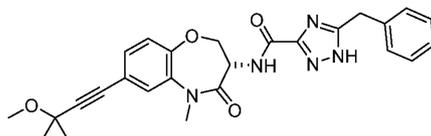
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(3-метилбут-3-ен-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (1, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,27 (2H, т,  $J=7,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,20-7,15 (5H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин H-6, H-8), 7,09 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин H-9), 5,41 (1H, д,  $J=1,0$  Гц, 1H =  $\text{CH}_2$ ), 5,32 (1H, м, 1H =  $\text{CH}_2$ ), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин H-3), 4,63 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапин H-2), 4,12 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,38 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,98 (3H, т,  $J$  Гц,  $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 158,7, 154,6, 149,8, 136,0, 135,9, 130,9, 128,8, 128,7, 127,0, 126,4 (2C), 123,1, 122,6, 121,0, 91,3, 86,7, 77,2, 49,2, 35,5, 33,0, 23,3;  $m/z$ : 464  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 442  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 442,1869,  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,1874).



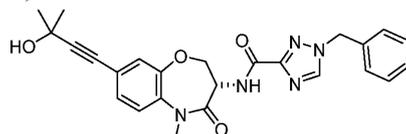
(S)-5-Бензил-N-(7-изопентил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,29-7,19 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,06 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин H-9), 7,03 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, оксобензоксазапин H-6), 7,00 (1H, м, оксобензоксазапин H-8), 5,04 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин H-3), 4,66 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,22 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,60 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,60 (1H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,52-1,46 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,94 (6H, д,  $J=6,5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $m/z$ : 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 448,2335,  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  448,2343).



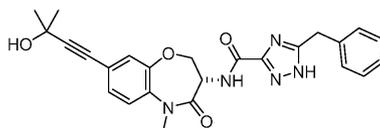
(S)-5-Бензил-N-(7-(3-метокси-3-метилбут-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,28-7,25 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,19 (5H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин H-6, H-8), 7,09 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин H-9), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин H-3), 4,63 (1H, дд,  $J=9,0, 8,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,26 (1H, дд,  $J=10,5, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,12 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ ), 1,54 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ );  $m/z$ : 474  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 442  $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 474,2138,  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,2136).



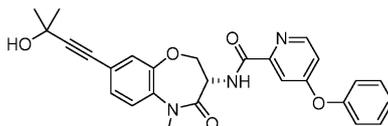
(S)-1-Бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,01 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,00 (1H, с, триазол H-5), 7,39-7,34 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,27-7,23 (4H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин H-8, H-9), 7,12 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин H-6), 5,36 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,05 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин H-3), 4,73 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 4,23 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина H-2), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,61 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $m/z$ : 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 442  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 460,1968,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  460,1979).



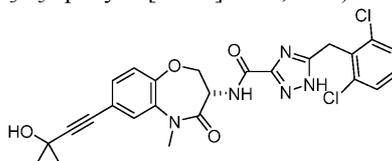
(S)-5-бензил-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,26-7,18 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-7, Н-9), 7,11 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 5,00 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,62 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,24 (1H, дд,  $J=11,5, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,14, 4,10 (2H, 2д,  $J=16,0$  Гц,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,37 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,61 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 158,7, 149,5, 136,1, 135,9, 129,0, 128,8, 128,7, 127,0, 126,0, 123,1, 122,2, 95,1, 80,6, 76,9, 65,5, 49,2, 35,4, 33,0, 31,4 (2C);  $m/z$ : 442  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 460,1972,  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  460,1979).



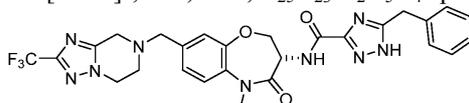
(S)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,42 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, пиридин Н-3), 7,60 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, пиридин Н-6), 7,42-7,38 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,28-7,22 (3H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-7, Н-9), 7,13 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,07- 7,04 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,93 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, пиридин Н-4), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,68 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,61 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 149,6, 136,4, 130,3, 128,9, 126,0, 125,7, 123,0, 122,0, 120,7, 114,4, 110,6, 94,9, 80,6, 77,2, 65,6, 49,4, 35,3, 31,4;  $m/z$ : 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472,1873,  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1867).



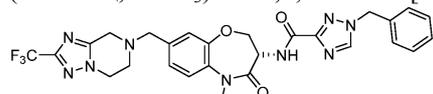
(S)-5-(2,6-дихлорбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,33-7,29 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ , оксобензоксазапин Н-6), 7,226-7,24 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ , оксобензоксазапин Н-6), 7,18-7,15 (1H, м, оксобензоксазапин Н-8), 7,10 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,00 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,67 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,48 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2$ ), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,61 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $m/z$ : 532, 530, 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$  514, 512, 510  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 528,1201,  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$  требуется  $[\text{M}+\text{H}]^+$  528,1200).



(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

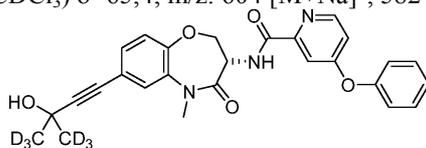
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,30-7,17 (8H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-7, Н-9), 5,08 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30-4,25 (3H, м, 1H оксобензоксазапина Н-2,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,88, 3,83 (2H, 2д АВ система,  $J=16,0$  Гц, 2H  $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$ ), 3,76 (2H, с,  $\text{ArCH}_2\text{NCH}_2$ ), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,09-3,02 (2H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -65,3;  $m/z$ : 604  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  582  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



(S)-1-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-8-((2-(трифторметил)-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиразин-7(8H)-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

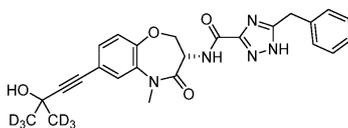
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,00 (1H, с, триазол Н-5), 7,39-7,35 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-7, Н-9), 7,28-7,25 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-7, Н-9), 7,23-7,17 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-7, Н-9), 5,37 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,11 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28-4,23 (3H, м,

<sup>1</sup>H оксобензоксазина H-2, 2H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3,90, 3,86 (2H, 2д система АВ, J=16,0 Гц, 2H ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,79, 3,75 (2H, 2д система АВ, J 13,5 Гц, 2H ArCH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,10-3,02 (2H, м, 2H NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -65,4; m/z: 604 [M+Na]<sup>+</sup>, 582 [M+H]<sup>+</sup>.



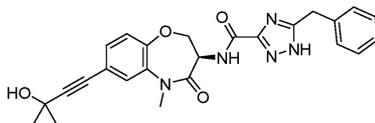
(S)-N-(7-(3-Гидрокси-3-(метил-d3)бут-1-ин-1-ил-4,4-d3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-3), 7,60 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-4), 7,42-7,38 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,27-7,22 (3H, м, 3H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазин H-6, H-8), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазин H-9), 7,10-7,05 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазин H-6, H-8), 6,93 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-6), 5,01 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц), оксобензоксазин H-3), 4,70 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазина H-2), 4,28 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазина H-2), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 478 [M+H]<sup>+</sup>, 460 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 478,2255, C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>D<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 478,2244).



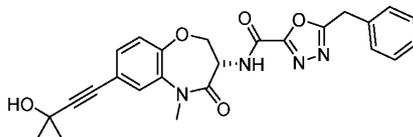
(S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-(метил-d3)бут-1-ин-1-ил-4,4-d3)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,28-7,21 (7H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазин H-6, H-8), 7,10 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазин H-9), 5,01 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазин H-3), 4,66 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазина H-2), 4,27 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазин H-2), 4,14 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,39 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,6, 158,5, 149,9, 136,0, 135,8, 131,0, 128,8 (2C), 127,1 (2C), 126,5, 123,1, 120,5, 94,6, 80,6, 77,2, 65,3, 49,1, 35,5, 33,2, 30,5, (м); m/z: 466 [M+H]<sup>+</sup>, 448 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 466,2356, C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>D<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 466,2356).



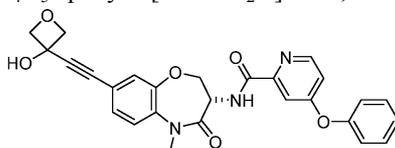
(R)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +135,9 (CHCl<sub>3</sub>, с 0,54); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,30-7,23 (7H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазин H-6, H-8), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазин H-9), 5,02 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазин H-3), 4,68 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазина H-2), 4,28 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазина H-2), 4,15 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,63 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); m/z: 460 [M+H]<sup>+</sup>, 442 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 460,1985, C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 460,1979).



(S)-5-Бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид

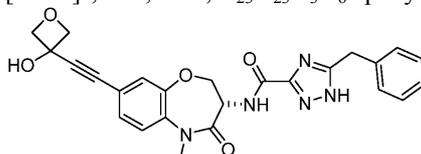
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (1H, д, J=6,5 Гц, NH), 7,36-7,29 (7H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазин H-6, H-8), 7,13 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазин H-9), 4,97 (1H, дд, J=11,0, 7,5, 7,0 Гц, оксобензоксазин H-3), 4,72 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазина H-2), 4,27 (1H, м, 1H оксобензоксазина H-2), 4,26 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,63 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); m/z: 484 [M+Na]<sup>+</sup>, 443 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 443,1727, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 443,1714).



(S)-N-(8-((3-Гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид

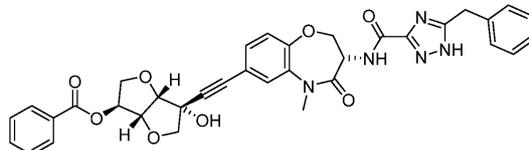
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,

$J=2,5$  Гц,  $\nu\text{H}-3$ ), 7,42-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,31 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-7), 7,27-7,22 (2H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-9), 7,17 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,07-7,05 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,93 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц,  $\nu\text{H}-5$ ), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,79 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,69 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,29 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $m/z$ : 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 486,1674,  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  486,1660).



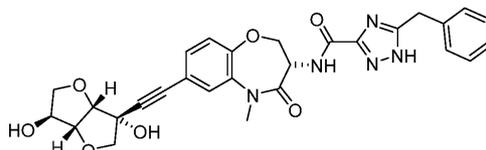
(S)-5-бензил-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,97 (1H, с, OH), 7,32-7,22 (6H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-7), 7,20 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,14 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-6), 4,99 (1H, д,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,92 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,79 (2H, д,  $J=6,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,64 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,25 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $m/z$ : 474  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 456  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 474,1784,  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,1772).



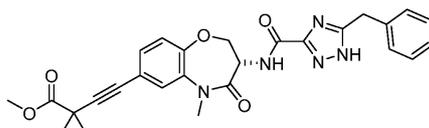
(3S,3aR,6R,6aS)-6-(((S)-3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)-6-гидроксигексагидрофуоро[3,2-б]фуран-3-илбензоат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,03 (2H, м, 2H  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 7,59 (1H, тт,  $J=7,5$ , 1,0 Гц, 1H  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 7,45 (2H, т,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 7,32-7,23 (7H, м,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,23 (1H, д,  $J=3,0$  Гц, изосорбат Н-6), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,87, 4,83 (2H, 2д система АВ,  $J=4,5$  Гц, изосорбат Н-3а, Н-6а), 4,69 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,25-4,20 (2H, м, изосорбатН-5), 4,15 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,04, 3,95 (2H, 2д система АВ,  $J=9,5$  Гц, изосорбат Н-2), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); ;  $m/z$ : 650  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 650,2283,  $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  650,2245).



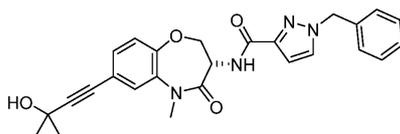
5-Бензил-N-(((S)-7-(((3R,3aS,6S,6aR)-3,6-дигидроксигексагидрофуоро[3,2-б]фуран-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,36 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,33-7,23 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,19 (1H, г,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,01 (1H, дд,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,65, 4,54 (2H, 2д система АВ,  $J=4,5$  Гц, изосорбат Н-3а, Н-6а), 4,60 (1H, дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,41 (1H, дд,  $J=11,5$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,24 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, изосорбат Н-6), 4,15 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,99-3,91 (2H, м, 2H изосорбата Н-5), 3,93, 3,71 (2H, 2д система АВ,  $J=8,5$  Гц, изосорбатН-2), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  169,1, 150,3, 136,5, 130,7, 128,4, 128,3, 126,8, 126,6, 122,7, 119,9, 110,0, 89,5, 88,6, 87,1, 83,7, 78,1, 77,8, 77,5, 74,4, 49,1, 34,4, 33,2;  $m/z$ : 546  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 546,2007,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  546,1983).



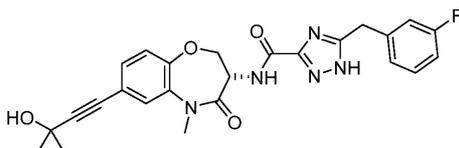
Метил-(S)-4-(3-(5-бензил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-иноат

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,31-7,23 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,68 (1H, дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,16 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,78 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,58 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ );  $m/z$ : 502  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 502,2107,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  502,2085).



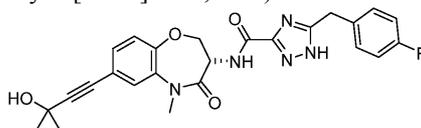
(S)-1-Бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,38-7,32 (4H, м, 4H или  $\text{C}_6\text{H}_5$ , пиразол Н-4 или Н-5, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,28-7,21 (4H, м, 4H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , пиразол Н-4 или Н-5, оксобензоксазапин Н-6 или Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,74 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, пиразол Н-4 или Н-5), 5,31 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,05 (1H, дт,  $J=11,0, 7,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,73 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $m/z$ : 459  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 441  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 459,2040,  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,2027).



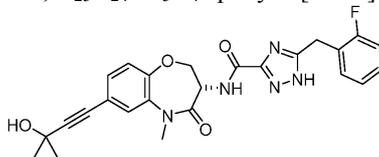
(S)-5-(3-Фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,28 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,21 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,01 (1H, шир. д,  $J=8,0$  Гц, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,96 (1H, шир. д,  $J=9,5$  Гц, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 6,90 (1H, шир. д,  $J=9,5$  Гц, 1H, тд,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 5,00 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,29 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,15 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  168,5, 164,0, 161,6, 149,9, 138,5, 135,9, 131,0, 130,2 (д,  $J=8,5$  Гц), 128,8, 126,5, 124,5 (д,  $J=2,5$  Гц), 123,0, 120,5, 115,8 (д,  $J$  21,9 Гц), 121,03 (г,  $J$  21,5 Гц), 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,2, 35,5, 32,9, 31,4;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -112,6;  $m/z$ : 460  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 478,1901,  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ , требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478,1885).



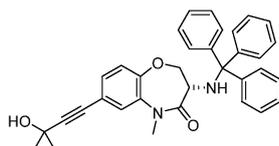
(S)-5-(4-Фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,27-7,25 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,17 (2H, дд,  $J=8,5, 5,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,09 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,90 (2H, т,  $J=8,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 4,99 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,64 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,29 (1H, дд,  $J=11,5, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,09 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -115,6;  $m/z$ : 478  $[\text{M}+\text{H}]^+$  460  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 478,1902,  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478,1885).



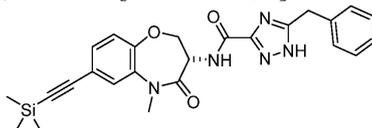
(S)-5-(2-фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,26-7,16 (3H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,09 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,01 (1H, тд,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,00-6,96 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 5,00 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,65 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,17 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,38 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 160,7 (д,  $J$  246,3 Гц), 158,5, 149,9, 136,0, 131,0 (д,  $J=4,0$  Гц), 131,0, 129,1, 129,0 (д,  $J=8,5$  Гц), 126,5, 126,3, 124,4 (д,  $J=4,0$  Гц), 123,1, 120,4, 115,4 (д,  $J=12,0$  Гц), 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,1, 35,5, 31,4, 26,3;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,5;  $m/z$ : 460  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 478,1895,  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_5\text{O}_4$ , требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  478,1885).



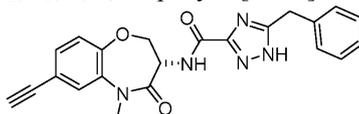
(S)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-3-(третиламино)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,38 (6H, м, 3 x 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,24-7,20 (6H, м, 3 x 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,18-7,12 (4H, м, 3 x 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 1H оксобензоксазапин Н-6, Н-8, Н-9), 6,97-6,95 (2H, м, 2H оксобензоксазапин Н-6, Н-8, Н-9), 4,48 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,37 (1H, дд,  $J=11,5$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,55 (1H, дт,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 3,28 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, NH), 2,88 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,63 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $m/z$ : 561  $[\text{M}+\text{H}+\text{HCO}_2\text{H}]^+$ .



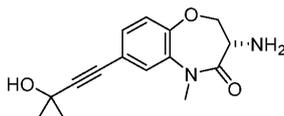
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((триметилсилил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,33-7,31 (2H, м, оксобензоксазапин Н-8, Н-9), 7,25-7,20 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,09 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,15 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 0,26 (9H, с,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ );  $m/z$ : 474  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 474,1981,  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{C}_3\text{Si}$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,1956).



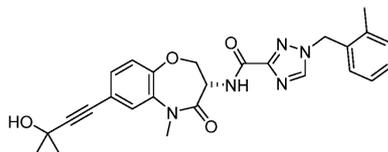
(S)-5-Бензил-N-(7-этинил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (1H, д,  $J$  Гц, NH), 7,36 (1H, дд,  $J$  Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,35-7,26 (6H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6), 7,14 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,04 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,29 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,17 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,12 (1H, с, HCC);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,6, 150,4, 136,1, 131,5, 128,9 (2C), 127,3, 127,0, 123,3, 119,8, 82,0, 78,1, 77,2, 49,1, 35,5, 33,5;  $m/z$ : 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 402,1561,  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  402,1576).



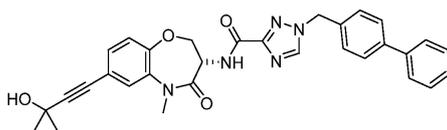
(S)-3-Амино-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-он

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,22 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,06 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 4,41 (1H, дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,12 (1H, дд,  $J=11,5$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,72 (1H, дд,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3);  $m/z$ : 275  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 275,1390,  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  275,1404).



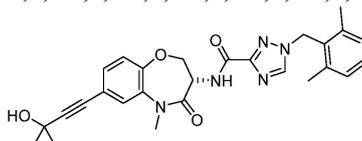
(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-(2-метилбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,83 (1H, с, триазол Н-5), 7,32-7,21 (5H, м, 5H  $\text{C}_6\text{H}_4$ , оксобензоксазапин Н-6), 7,16 (1H, дд,  $J=9,0$ , 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,37 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 5,07 (1H, д,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,27 (3H, с,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8, 158,4, 156,5, 149,9, 143,8, 136,8, 136,0, 131,4, 131,1, 130,9, 129,7, 129,4, 126,8, 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 52,6, 49,1, 35,5, 31,4, 19,0;  $m/z$ : 474  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 456  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .



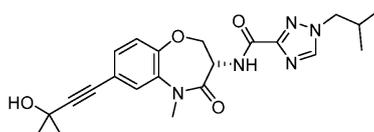
(S)-1-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1H, с, триазол Н-5), 8,06 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,60-7,55 (4H, м, 4H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,45-7,42 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,38-7,34 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,28-7,26 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,11 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,41 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ph}$ ), 5,07 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,1, 158,7, 157,0, 150,3, 144,3, 142,3, 140,4, 136,3, 132,9, 131,2, 129,2, 129,0, 128,2, 128,0, 127,4, 126,8, 123,5, 120,7, 94,9, 80,9, 77,5, 65,9, 54,4, 49,4, 35,8, 31,7;  $m/z$ : 536  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 518  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .



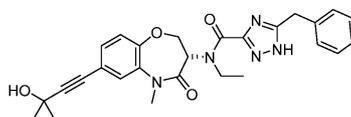
(S)-1-(2,6-диметилбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,59 (1H, с, триазол Н-5), 7,28-7,21 (3H, м, 3H из оксобензоксазапин Н-6, Н-8, Н-9,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ ), 7,13-7,10 (3H, м, 3H из оксобензоксазапин Н-6, Н-8, Н-9,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ ), 5,41 (2H, с,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ ), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,30 (6H, с,  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8, 158,5, 156,5, 149,9, 143,1, 138,1, 136,0, 130,9, 129,6, 129,0 (2C), 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 49,1, 49,0, 35,5, 31,4, 19,6;  $m/z$ : 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 470  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 488,2292,  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  488,2292).



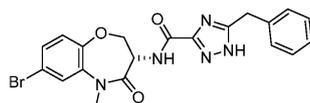
(S)-N-(7-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1-изобутил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (1H, с, триазол Н-5), 8,03 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,29-7,26 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=9,0$  Гц), оксобензоксазапин Н-9), 5,06 (1H, дд,  $J=11,0$ , 7,5, 7,0 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,75 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 3,98 (2H, д,  $J=7,0$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,30-2,23 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ), 0,91 (6H, дд,  $J=6,5$ , 1,0 Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,9, 158,5, 156,5, 149,9, 144,3, 136,0, 130,9, 126,5, 123,2, 120,4, 94,5, 80,6, 77,1, 65,5, 57,6, 49,1, 35,5, 31,4, 29,0, 19,7;  $m/z$ : 426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 408  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 426,2126,  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  426,2136).



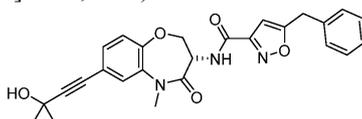
(S)-5-Бензил-N-этил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30-7,18 (5H, м, 5H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8, Н-9), 7,13-7,06 (3H, м, 3H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), Н-9), 6,85-6,77 (0,66H, м, оксобензоксазапин Н-3, побочный), 5,34-5,27 (0,33H, м, оксобензоксазапин Н-3, побочный), 4,94 (0,33H, дд,  $J=12,0$ , 10,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3, побочный), 4,84 (0,66H, дд,  $J=12,0$ , 9,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3, основной), 4,55 (0,66H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2, основной), 4,50 (0,33H, м, 1H оксобензоксазапина Н-2, побочный), 4,11 (0,66H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , побочный), 4,05 (1,32H, д,  $J=7,0$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$  основной), 3,91, 3,84 (1,32H, 2д система АВ,  $J$  15,5 Гц,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , основной), 3,50 (0,66H, д,  $J=7,0$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ , побочный), 3,28 (1H, с,  $\text{NCH}_3$ , побочный), 3,25 (2H, с,  $\text{NCH}_3$ , основной), 1,61 (2H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , побочный), 1,57 (4H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , основной), 1,20 (3H, т,  $J=7,0$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$ );  $m/z$ : 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 470  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 488,2291,  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  488,2292).



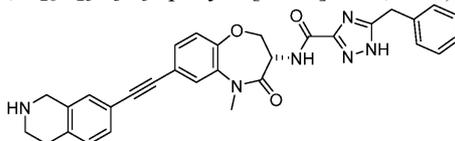
(S)-5-Бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (1H, д, J Гц, NH), 7,33 (1H, м, оксобензоксазапин Н-6), 7,31 (1H, дд, J=8,0, 2,5 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,15 (5H, шир с,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,02 (1H, дд, J=8,0, 1,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 4,10 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,36 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  (100 МГц, 100 МГц)  $\delta$  168,7, 158,9, 149,1, 137,4, 135,8, 130,6, 128,8, 128,7, 127,1, 126,4, 118,1, 77,2, 49,2, 35,5, 32,9; m/z: 458, 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 458,0651,  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  458,0645).



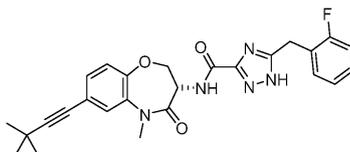
(S)-5-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)изоксазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 7,36-7,21 (7H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,30 (1H, шир. с, изоксазол Н-5), 4,99 (1H, дт, J=11,0, 7,0 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,10 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,41 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,1, 168,4, 158,5, 157,9, 149,9, 136,0, 135,2, 130,9, 128,9, 128,7, 127,4, 126,5, 123,1, 120,4, 101,6, 94,6, 80,6, 76,9, 65,6, 49,2, 35,5, 33,2, 31,4; m/z: 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 442  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 460,1884,  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  460,1867).



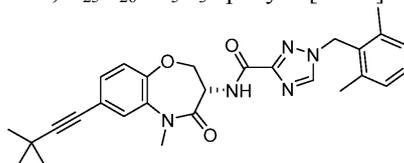
(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-((1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,71 (1H, дд, J=5,5, 3,0 Гц, 1 x ArH), 7,20 (1H, дд, J=5,5, 3,0 Гц, 1 x ArH), 7,59 (1H, д, J=2,0 Гц, 1 x ArH), 7,44 (1H, тд, J=8,5, 2,0 Гц, 1 x ArH), 7,41 (1H, шир. с, 1 x ArH), 7,33-7,23 (6H, м, 6 x ArH), 5,03 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,60 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,45 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,35 (2H, с, изохинолин Н-1), 4,16 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,50 (2H, т, J=6,5 Гц, изохинолин Н-3 или Н-4), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,13 (2H, дд, J=7,0, 6,0 Гц, изохинолин Н-3 или Н-4); m/z: 533  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 533,2296,  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  533,2296).



(S)-N-(7-(3,3-Диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(2-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

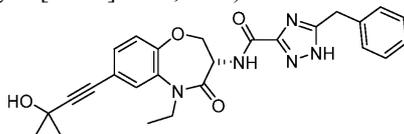
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 7,26-7,19 (4H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-7, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,08 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,06-7,02 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 7,03-6,99 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 5,01 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,25 (1H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,19 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,40 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,32 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,8, 160,7 (д, J 245,5 Гц), 158,5, 149,2, 135,8, 131,0 (д, J=4,0 Гц), 130,9, 128,9 (д, J=8,5 Гц), 126,4, 124,3 (д, J=4,0 Гц), 123,1 (д, J=4,0 Гц), 123,1 (д, J=4,0 Гц), г, J 15,0 Гц), 122,8, 121,8, 115,3 (д, J 21,5 Гц), 99,4, 77,6, 77,0, 49,2, 35,5, 30,9, 27,9, 26,3; m/z: 476  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 476,2100,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  476,2092).



(S)-1-(2,6-диметилбензил)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

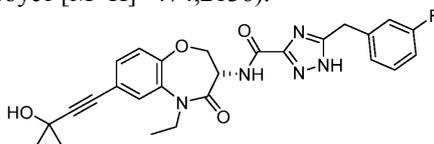
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,59 (1H, с, триазол Н-5), 7,26-7,22 (3H, м,

оксобензоксазапин Н-6, Н-8,  $C_6H_3(CH_3)_2H-4$ ), 7,12 (2Н, д,  $J=7,5$  Гц,  $C_6H_3(CH_3)_2H-3$ , Н-5), 7,09 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,42 (2Н, с,  $NCH_2C_6H_3(CH_3)_2$ ), 5,06 (1Н, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1Н, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 4,24 (1Н, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 3,42 (3Н, с,  $NCH_3$ ), 2,31 (6Н, с,  $C_6H_3(CH_3)_2$ ), 1,32 (9Н, с,  $C(CH_3)_3$ );  $m/z$ : 486  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 486,2506,  $C_{28}H_{31}N_5O_3$  требует  $[M+H]^+$  486,2500).



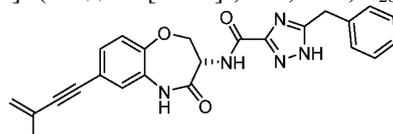
(S)-5-бензил-N-(5-этил-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,08 (1Н, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,33-7,26 (7Н, м,  $C_6H_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 4,99 (1Н, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1Н, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1Н, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 4,21-4,11 (1Н, м, 1Н  $NCH_2CH_3$ ), 4,16 (2Н, с,  $NCH_2C_6H_5$ ), 3,66 (1Н, гептет,  $J=7,0$  Гц, 1Н  $NCH_2CH_3$ ), 1,63 (6Н, с,  $C(CH_3)_2OH$ ), 1,19 (3Н, т,  $J=7,0$  Гц,  $NCH_2CH_3$ );  $m/z$ : 456  $[M+H-H_2O]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 474,2143,  $C_{26}H_{27}N_5O_4$  требует  $[M+H]^+$  474,2136).



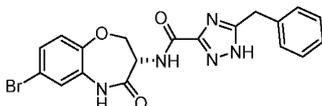
(S)-N-(5-Этил-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(3-фторбензил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (1Н, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,30-7,28 (2Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,26-7,21 (1Н, м, 1Н  $C_6H_4F$ ), 7,12 (1Н, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,03 (1Н, ш. д,  $J=7,5$  Гц, 1Н  $C_6H_4F$ ), 6,98 (1Н, ш. д,  $J=9,5$  Гц, 1Н  $C_6H_4F$ ), 6,92 (1Н, тд,  $J=8,5$ , 2,5 Гц, 1Н  $C_6H_4F$ ), 4,97 (1Н, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,65 (1Н, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1Н, дд,  $J=11,0$ , 10,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,22-4,10 (1Н, м, 1Н  $NCH_2CH_3$ ), 4,14 (2Н, с,  $CH_2C_6H_4F$ ), 3,66 (1Н, гептет,  $J=7,0$  Гц, 1Н  $NCH_2CH_3$ ), 1,63 (6Н, с,  $C(CH_3)_2OH$ ), 1,19 (3Н, т,  $J=7,0$  Гц,  $NCH_2CH_3$ );  $^{19}F$  ЯМР (380 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -112,6;  $m/z$ : 474  $[M+H-H_2O]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 492,2047,  $C_{26}H_{26}FN_5C_4$  требует  $[M+H]^+$  492,2042).



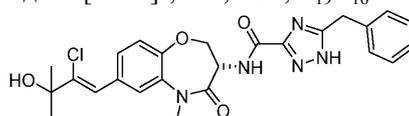
(S)-5-Бензил-N-(7-(3-метилбут-3-ен-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, 1 x NH), 7,54 (1Н, с, 1 x NH), 7,35-7,24 (6Н, м,  $C_5H_5$ , оксобензоксазапин Н-8), 7,10 (1Н, д,  $J=8,5$  Гц), оксобензоксазапин Н-9), 7,09 (1Н, м, оксобензоксазапин Н-6), 5,40 (1Н, шир с, 1Н  $C=CH_2$ ), 5,32 (1Н, шир с, 1Н  $C=CH_2$ ), 5,08 (1Н, м, оксобензоксазапин Н-3), 4,76 (1Н, дд,  $J=10,0$ , 6,0 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,33 (1Н, т,  $J=10,5$  Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,18 (2Н, с,  $CH_2C_6H_5$ ), 1,98 (3Н, с,  $CCCH_3$ );  $m/z$ : 428  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 428,1709,  $C_{24}H_{21}N_5O_3$  требует  $[M+H]^+$  428,1717).



(S)-5-Бензил-N-(7-бром-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

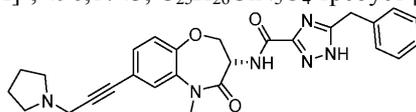
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,32-7,21 (7Н, м,  $C_6H_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,06 (1Н, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,00 (1Н, дд,  $J=10,5$ , 6,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,61 (1Н, дд,  $J=10,5$ , 6,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,40 (1Н, т,  $J=9,5$  Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,15 (2Н, с,  $CH_2C_6H_5$ );  $m/z$ : 444, 442  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 444,0492,  $C_{19}H_{16}BrN_5O_3$  требует  $[M+H]^+$  444,0489).



(S,Z)-5-Бензил-N-(7-(2-хлор-3-гидрокси-3-метилбут-1-ен-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

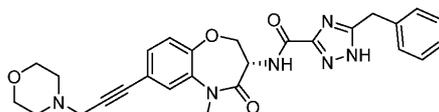
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (1Н, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,41-7,39 (2Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,29-7,22 (5Н, м,  $C_6H_5$ ), 7,15 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,31 (1Н, с,  $CH=CCl$ ), 5,05 (1Н,

дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,67 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н из оксобензоксазапин Н-2), 4,28 (1Н, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 4,14 (2Н, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,43 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,57 (6Н, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 158,9, 158,4, 154,3, 150,2, 136,5, 135,9, 135,7, 135,7, 130,1, 128,9, 128,8, 127,2, 125,8, 122,8, 121,8, 77,2, 71,2, 49,1, 35,6, 33,2, 29,4;  $m/z$ : 480, 478  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ;  $m/z$ : 496, 494  $[\text{MH}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 496,1743,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  496,1746).



(S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1Н, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,28-7,20 (7Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,09 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,02 (1Н, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,66 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,26 (1Н, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,14 (2Н, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,62 (2Н, с,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 3,38 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,73-2,70 (4Н, м, 4Н пирролидина), 1,86-1,82 (4Н, м, 4Н пирролидина);  $m/z$ : 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 485,2322,  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  485,2296).



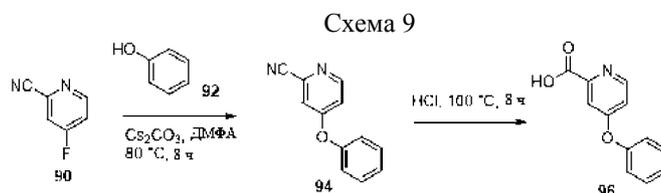
(S)-5-бензил-N-(5-метил-7-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,29-7,7,27 (2Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,25-7,18 (5Н, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,10 (1Н, г,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 5,02 (1Н, дт,  $J=11,0, 7,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,65 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,27 (1Н, т,  $J$  10,5 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 4,13 (2Н, с,  $\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,78, 3,76 (4Н, 2д система АВ,  $J$  4,5 Гц, 4Н морфолина), 3,50 (2Н, с,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 3,39 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,65, 2,63 (4Н, 2д система АВ,  $J$  4,5 Гц, 4Н морфолина);  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 501,2245,  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ , требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  501,2245).

В следующих примерах представлен синтетический протокол для получения вариантов осуществления пиридиносодержащих соединений, раскрытых в настоящей заявке.

Пример 11.

На схеме 9 предложен способ получения 4-феноксипиколинонитрила и 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты.



Что касается схемы 9, карбонат цезия (20,58 г, 63,1 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору 4-фторпиколинонитрила 90 (7,00 г, 57,4 ммоль, 1,0 экв.) и фенола 92 (5,66 г, 60,2 ммоль, 1,05 экв.) в диметилформамиде (90 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 8 ч и охлаждали. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (1 л).

Образуется осадок, который выделяли фильтрованием с получением 4-феноксипиколинонитрила 94 (10,7 г, 95%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (1Н, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,50-7,45 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33 (1Н, тт,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,20 (1Н, д,  $J=2,0$  Гц, руН-3), 7,11-7,08 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,02 (1Н, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5);  $m/z$ : 197  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 12.

В данном примере предложен способ получения 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты 96 из 4-феноксипиколинонитрила 94. Суспензию пиколинонитрила 94 (10,7 г, 54,6 ммоль) в соляной кислоте (6М, 100 мл) нагревали до 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с образованием осадка, который выделяли фильтрованием. Фильтрат охлаждали, получая дополнительное твердое вещество, которое выделяли фильтрованием и добавляли к первой порции. Твердое вещество сушили в вакууме с получением белого твердого вещества 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты 96 (12,6 г, 92%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  8,64 (1Н, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,57-7,53 (3Н, м, руН-3, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,38 (1Н, тт,  $J=7,5, 1,0$  Гц, 1Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,33 (1Н, дд,  $J=6,0, 2,5$  Гц, руН-5), 7,28-7,26 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ );  $m/z$ : 216  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 13.

Данный пример касается способов получения 5-(4-фторфеноксипиридин-2-карбоновой кислоты. N-метилпирролидинон (5 мл) добавляли к смеси метилфторпиколата (0,400 г, 2,58 ммоль, 1,0 экв.), 4-фторфенола (0,318 г, 2,84 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната цезия (0,925 г, 2,84 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную

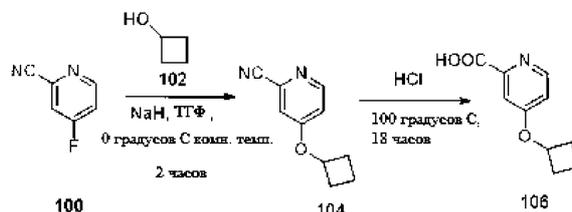
смесь перемешивали при 95°C в течение 75 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли к ледяной воде (150 мл) с образованием осадка. После перемешивания в течение 15 мин осадок выделяют фильтрованием (0,540 г, 85%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (1H, дд, J 3,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,09 (1H, дд, J=9,0 0,5 Гц, руН-2), 7,24 (1H, дд, J=9,0, 3,0 Гц, руН-4), 7,14-7,04 (4H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ ), 3,99 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,0; m/z: 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Водный раствор гидроксида лития (0,14 г в 5 мл воды, 3,28 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору метилового эфира (0,54 г, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 мин и концентрировали для удаления органических веществ. Раствор разбавляли водой (5 мл) и добавляли соляную кислоту (3M, ~1 мл) до pH~3. Образовывался белый осадок, который отделяли фильтрованием. К фильтрату добавляли дополнительное количество соляной кислоты (3M, 10 капель), образуя дополнительный осадок, который отделяли фильтрованием. Осадки объединяли и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,49 г, 75%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,43 (1H, дд, J 3,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,02 (1H, дд, J=8,5 0,5 Гц, руН-2), 7,39 (1H, дд, J=8,5, 3,0 Гц, руН-4), 7,33-7,22 (4H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  -117,7; m/z: 234  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 14.

Данный пример касается способа получения 4-циклобутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты, как изображено ниже на схеме 10.

Схема 10



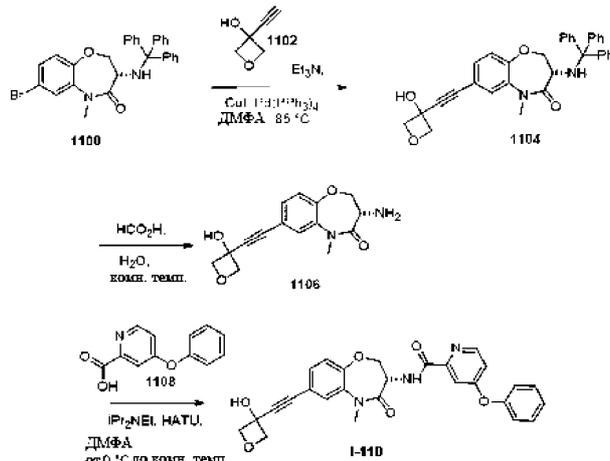
Раствор циклобутанола 102 (0,30 мл, 3,84 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли гидрид натрия (0,154 г 60% суспензии, 3,84 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. Добавляли фторопиколинонитрил 100 (0,390 г, 3,20 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл). Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (80 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (80 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (10→60%  $\text{EtOAc}$ -гексан) давала 4-циклобутилоксипиколинонитрил 104 (0,487 г, 88%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,10 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 6,88 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 4,72 (1H, пентет, J=7,0 Гц, сBuН-1), 2,53-2,46 (2H, м, 2H сBuН-2, Н-4), 2,26-2,16 (2H, м, 2H сBuН-2, Н-4), 1,98-1,89 (1H, м, 1H сBuН-3), 1,82-1,71 (1H, м, 1H сBuН-3).

Соляную кислоту (6M, 7 мл) добавляли к 4-циклобутилоксипиколинонитрилу 104 (0,487 г, 2,80 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали, но осадок не образовывался. Раствор концентрировали досуха с получением бежевого твердого вещества 4-циклобутилоксипиридин-2-карбоновой кислоты 106, которое использовали без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,66 (1H, д, J=6,5 Гц, руН-6), 7,69 (1H, дд, J=2,5 Гц, руН-3), 7,50 (1H, дд, J=6,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,12 (1H, пентет, J=7,0 Гц, сBuН-1), 2,53-2,46 (2H, м, 2H сBuН-2, Н-4), 2,19-2,09 (2H, м, 2H сBuН-2, Н-4), 1,88-1,80 (1H, м, 1H сBuН-3), 1,75-1,65 (1H, м, 1H сBuН-3); m/z: 194  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 15.

Данный пример относится к способу получения (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида по схеме 11.

Схема 11



Диметилформамид (80 мл) добавляли к смеси бромкобензоксазапина 1100 (8,36 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) и иодида меди (0,31 г, 1,6 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли триэтиламин (11,4 мл, 81,6 ммоль, 5,0 экв.), затем гидроксипропилоксетан 1102 (3,20 г, 32,7 ммоль, 2,0 экв.) и тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0,94 г, 0,8 ммоль, 0,05 экв.). Полученный коричневый раствор нагревали до 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органические слои промывали солевым раствором (150 мл), водой (200 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (10→70% EtOAc-гексан) давала соединение 1104 (6,18 г, 72%) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CD<sub>3</sub>Cl) δ 7,41-7,39 (6H, м, 6H C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>), 7,25-7,15 (10H, м, 9H C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, оксобензоксазапин Н-8), 7,00-6,98 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-9), 4,94 (2H, д, J=7,0 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,80 (2H, д, J=7,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,50 (1H, дд, J=10,0, 7,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,39 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,59-3,52 (1H, м, оксобензоксазапинН-3), 3,29 (1H, д, J=9,0 Гц, NH), 2,89 (3H, с, NCH<sub>3</sub>).

Муравьиную кислоту (50 мл) добавляли к тритилзащищенному амину 1104 (7,49 г, 14,1 ммоль, 1 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (50 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления некоторого количества муравьиной кислоты перед разбавлением водой (100 мл). Органические слои экстрагировали EtOAc (50 мл) и отставляли в сторону. Водную фазу нейтрализовали добавлением NaOH (5M, порциями приблизительно до 40 мл). Органические слои экстрагировали EtOAc (4×150 мл). Объединенные нейтрализованные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-амино-7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она 1106 (3,78 г, 93%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO) δ 7,51 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,29 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,14 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 4,74 (2H, д, J=7,0 Гц, 2H оксетан Н-2, Н-4), 4,58 (2H, д, J=7,0 Гц, 2H оксетан Н-2, Н-4), 4,25 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,01 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 3,59 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 3,28 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO) δ 173,7, 150,7, 137,7, 130,2, 126,2, 126,6, 123,3, 119,1, 90,9, 84,5, 83,7, 80,3, 66,3, 51,1, 35,1; m/z: 289 [M+H]<sup>+</sup>.

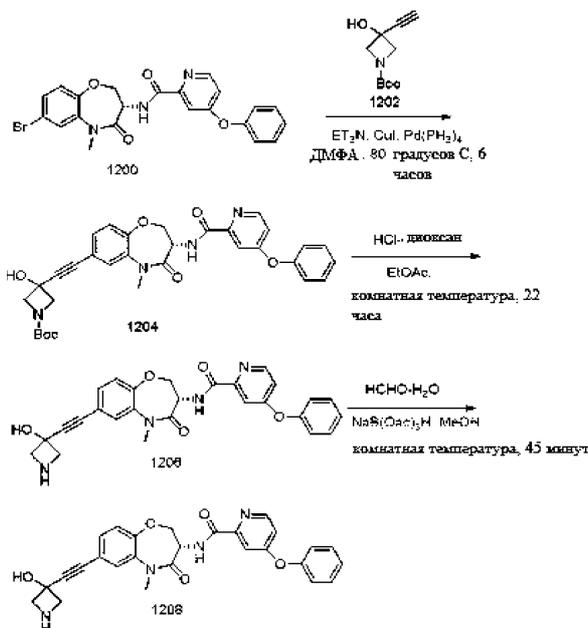
Раствор аминоксобензоксазапина 1106 (3,78 г, 13,13 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (70 мл) дегазировали барботированием азота в течение пяти минут. Добавляли гидрохлорид 4-феноксипиридин-2-карбоновой кислоты 1108 (3,30 г, 13,13 ммоль, 1,0 экв.), и раствор охлаждали до 0 °С перед добавлением диизопропилэтиламина (5,7 мл, 32,81 ммоль, 2,5 экв.). Добавляли порциями HATU (5,49 г, 14,44 ммоль, 1,1 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (500 мл) с образованием осадка, который после перемешивания в течение 15 мин отделяли фильтрованием. Фильтрат экстрагировали EtOAc (150 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), водой (150 мл) и солевым раствором (100 мл), объединяли с выделенным осадком, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (30→70% EtOAc-гексан) давали (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид I-110 (5,20 г, 82%) в виде белой пены. ИК (пленка) ν 3357, 2941, 2875, 1662, 1582, 1501, 1488, 1469, 1388, 1360, 1291, 1214, 1192, 1020, 979, 838, 730 см<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,32-7,29 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> или оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> или оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> или оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 6,50 (1H, дд,

J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,04 (1Н, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93 (2Н, дд, J=4,0, 0,5 Гц, оксетан Н-2, Н-4), 4,79 (2Н, дт, J=6,5, 1,0 Гц, оксетан Н-2, Н-4), 4,71 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,32 (1Н, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>С ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,9, 166,1, 163,7, 153,7, 151,2, 150,5, 150,1, 136,4, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,3, 120,7, 119,3, 114,5, 110,7, 88,6, 84,8, 84,5, 77,2, 67,4, 49,3, 35,4; m/z: 486 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 486,1651, C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 486,1660).

Пример 16.

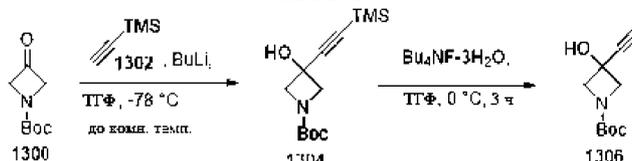
Данный пример описывает способ получения вариантов осуществления соединений азетидинилацетилена в соответствии со схемой синтеза 12, приведенной ниже.

Схема 12



А. Синтез трет-бутил-3-этинил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата

Схема 13

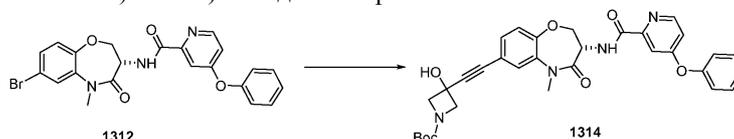


Раствор (триметилсилил)ацетилена 1302 (0,71 г, 1,00 ммоль, 6,28 ммоль, 1,1 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) охлаждали до -78°C и добавляли бутиллитий (2,51 мл 2,5 М раствора в гексане, 6,28 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч перед добавлением Вос-азетидинона 1300 (0,98 г, 5,71 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре от -78°C до комнатной температуры в течение 20 ч перед гашением путем добавления NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и NH<sub>4</sub>Cl-вода (1:1, 100 мл).

Органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток, содержащий 1304, растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и охлаждали до 0°C перед добавлением тригидрата фторида тетрабутиламмония (1,80 г, 5,71 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч перед добавлением NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Реакционную смесь распределяли между EtOAc (100 мл) и NH<sub>4</sub>Cl-вода (1:1, 100 мл). Органические слои промывали NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением 1306 в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,20 (2Н, дд, J=9,0, 1,0 Гц, 2Н азетидин Н-2, Н-4), 4,02 (2Н, дд, J=9,0, 1,0 Гц, 2Н азетидин Н-2, Н-4), 2,68 (1Н, с, CCH), 1,44 (9Н, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

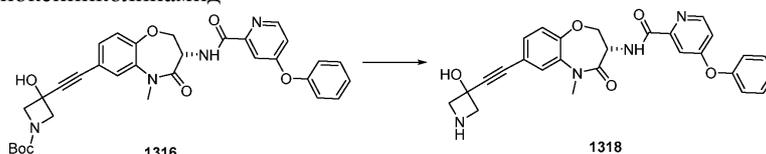
В. Образование (S)-3-гидрокси-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)азетидин-1-карбоксилата



Добавляли диметилформамид (3,0 мл) к смеси бромкобензоксазапина 1312 (0,141 г, 0,301 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-3-этинил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата 1306 (0,089 г, 4,52 ммоль, 1,5 экв.) и

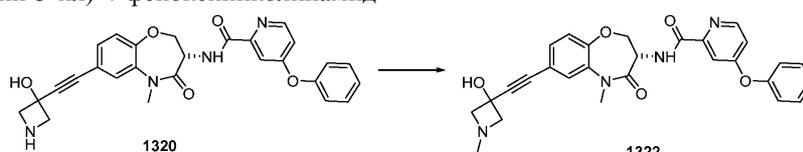
иодида меди (0,006 г, 0,030 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,506 ммоль, 5,0 экв.) с образованием прозрачного раствора, к которому добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,017 г, 0,015 ммоль, 0,05 экв.). Получался коричневый раствор, который нагревали до 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органические слои промывали солевым раствором (50 мл), водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (30→80% EtOAc-гексан) давала исходный материал (0,050 г) и соединение 1314 (0,090 г, 51%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,44-7,39 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,31-7,28 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,15 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,05 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,69 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,31 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,29-4,26 (2H, м, 2H азетидина Н-2, Н-4), 4,12-4,09 (2H, м, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,45 (9H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>, 529 [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]<sup>+</sup>, 485 [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

С. (S)-N-(7-((3-Гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид



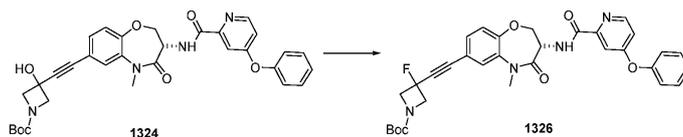
Хлористый водород (0,12 мл 4М раствора в диоксане, 0,462 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к раствору Вос-защищенного азетидина 1316 (0,090 г, 0,154 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество хлористого водорода (0,12 мл 4М раствора в диоксане, 0,462 ммоль, 3,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали еще в течение 16 часов перед концентрацией при пониженном давлении. Остаток распределяли между EtOAc (30 мл) и NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (30 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0→15% MeOH [NH<sub>3</sub>]-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала соединение 1318 (0,026 г, 39%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,31-7,29 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,22 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,13 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,05 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,30 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,05 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H азетидина-2, Н-4), 3,83 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H азетидина-2, Н-4), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 485 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 485,1826, C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 485,1819).

Д. (S)-N-(7-((3-Гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид



Водный раствор формальдегида (0,005 мл 37% водного раствора, 0,071 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к азетидину 1320 (0,023 г, 0,048 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (0,5 мл). Реакцию уравнивали при комнатной температуре в течение 15 мин перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (0,015 г, 0,071 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин реакционную смесь гасили добавлением сегнетовой соли (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и распределяли между NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл). Водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (0→15% MeOH [2M NH<sub>3</sub>]-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала соединение 1322 в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,32-7,29 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,13 (1H, д, J=8,5 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд, J Гц, 11,5, 10,0 Н оксобензоксазапина Н-2), 3,70 (2H, ш. д, J=9,5 Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,44 (2H, д, J=9,0 Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,41 (3H, с, CONCH<sub>3</sub>), 2,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 499 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 499,1988, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 499,1976).

Е. Фторирование трет-бутил-(S)-3-фтор-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)азетидин-1-карбоксилата

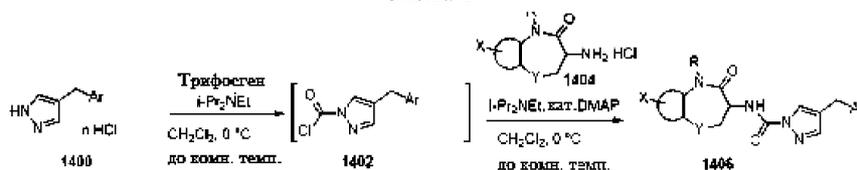


К раствору трет-бутил-(S)-3-гидрокси-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)азетидин-1-карбоксилата 1324 (0,055 г, 0,094 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1,0 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли [бис(2-метоксиэтиламино)]трифторид серы (0,031 г, 0,026 мл, 0,141 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч и при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 45 мин перед гашением  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Реакционную смесь добавляли к  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), и органические слои экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1326 в виде желтого масла. Сырой материал использовали без очистки;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,35-7,32 (2H, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,27-7,24 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,17 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,04 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,35-4,30 (5H, м, 1H оксобензоксазепина Н-2, азетидин Н-2, Н-4), 3,44 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,47 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_2)_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -141,4 (т,  $J=19,0$  Гц);  $m/z$ : 587  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 531  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ , 487  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2]^+$ .

Пример 17.

В данном примере предложен способ получения N-замещенного-4-[(арил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамидов путем образования промежуточного пиразол-1-карбонилхлорида согласно схеме 14.

Схема 14

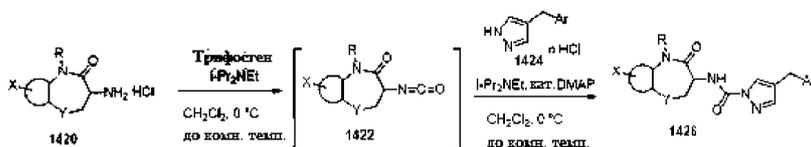


К перемешиваемой гетерогенной смеси 4-[(арил)метил]-1H-пиразола гидрохлорида 1400 (1 экв) и трифосгена (1,5 экв) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (5-9 экв.) в течение времени (15 мин/ммоль). Красный реакционный раствор перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры (2 ч), анализировали 4-[(арил)метил]-1H-пиразол с помощью ЖХ/МС и концентрировали досуха с получением 1402. Красный полутвердый концентрат добавляли к 1404 или соответствующему амину или его соли (1 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на бане со льдом в атмосфере азота. В колбу добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин, и красный раствор при перемешивании обрабатывали  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (5-9 экв.) в течение времени (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 ч и давали реакционному раствору нагреться до комнатной температуры. После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку либо  $\text{EtOAc}$ , либо  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Очистка колоночной флеш-хроматографией на силикагеле неочищенного концентрата дала требуемую N-замещенную-4-[(арил)метил]-1H-пиразол-1-карбонную кислоту 1406 (Выход: 20-75%).

Пример 18.

В данном примере предложен способ получения N-замещенных-4-[(арил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамидов путем образования промежуточного изоцианата согласно схеме 15.

Схема 15

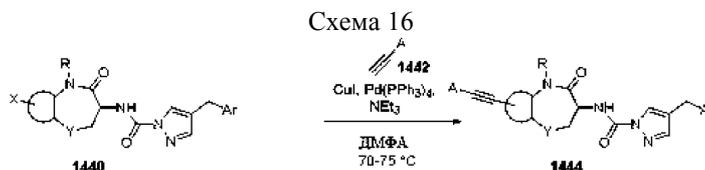


$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (10-15 экв.) в течение времени (20 мин/ммоль) добавляли к перемешиваемой гетерогенной смеси соединения 1420 или его соответствующего амина, или его соли (1 экв.) и трифосгена (2,3 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при  $0^{\circ}\text{C}$ . Бледно-желтый реакционный раствор перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры (2 ч), анализировали соответствующий расход амина с помощью ЖХ/МС и концентрировали досуха. К красному полутвердому концентрату, содержащему соединение 1422 добавили 4-[(арил)метил]-1H-пиразола гидрохлорид 1424 (0,9 экв) и DMAP (0,1 экв) и охлаждали на бане со льдом в атмосфере азота. В колбу добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин и перемешиваемый красный раствор обрабатывали  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (10-15 экв.) с течением времени (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 ч и реакционному раствору давали нагреться до комнатной температуры (6-8 ч). После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку с использованием либо  $\text{EtOAc}$ , либо

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Очистка колоночной флэш-хроматографии на силикагеле полученного неочищенного продукта дала требуемый N-замещенный-4-[(арил)метил]-1H-пиразол-1-карбоксамид 1426 (Выход: 19-73%).

Пример 19.

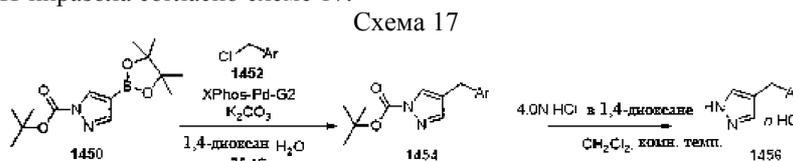
В данном примере предложен способ получения вариантов осуществления раскрытых алкинилзамещенных соединений согласно схеме 16.



Через перемешиваемый раствор арилгалогенида 1440 (1 экв.) и  $\text{CuI}$  (0,1-0,2 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,05-0,1 экв.) в сухом ДМФА (3-4 мл/ммоль) в течение 3 минут барботировали азот в сосуде. Затем к темному реакционному раствору добавляли  $\text{NEt}_3$  (10 экв.) с последующим быстрым добавлением соответствующего алкина 1442 (1,5-3 экв.). Азот барботируют через реакционную смесь в течение 2 мин, сосуд закрывали, и реакционную смесь перемешивали при 70-75°C в течение 5-6 ч. Темный реакционный раствор концентрировали досуха после анализа хода реакции с помощью анализа ЖХ/МС. Неочищенный остаток разбавляли ледяной водой, обрабатывали ультразвуком, и суспензию нагревали до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили отсасыванием, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой celite®/силикагель и слой промывали ТГФ. После концентрирования фильтрата неочищенный материал очищали флэш-хроматографией с получением алкинилзамещенных аналогов 1444 (Выход: 25-69%).

Пример 20.

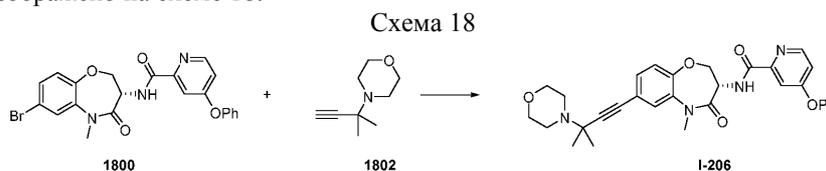
В данном примере предложен способ получения раскрытых вариантов осуществления соединений 4-[(арил)метил]-1H-пиразола согласно схеме 17.



Перемешиваемую смесь пинаколового эфира 1-вос-пиразол-4-бороновой кислоты 1450 (1 ммоль), (хлорметил)арена/гететарена (1,3 ммоль) 1452, XPhos-Pd-G2 (0,05 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3-4 ммоль) в 1,4-диоксане: $\text{H}_2\text{O}$  (9:1, 10 мл/ммоль) дегазировали высоким вакуумом и обратно продували аргоном в баллоне тремя циклами в течение 5-10 мин и нагревали при 70-75°C в течение 2-6 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток разбавляли  $\text{EtOAc}$  (или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), водой и насыщенным водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6 мл/ммоль). Отделяли органический слой, и экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$  (или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Объединенные органические слои промывали водн.  $\text{NaCl}$ , перемешивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали через celite®. После концентрирования фильтрата, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-4-[(арил)метил]-1H-пиразол-1-карбоновой кислоты (выход 49-85%) 1454. 4,0 N  $\text{HCl}$  в 1,4-диоксане (5-7 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 4-[(арил)метил]-1H-пиразола (1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3-6 мл/ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали до израсходования трет-бутил-4-[(арил)метил]-1H-пиразол-1-карбоновой кислоты и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество обрабатывали ультразвуком в  $\text{EtOAc}$  (6-7 мл/ммоль), фильтровали, промывали  $\text{EtOAc}$  на воронке и сушили отсасыванием в течение короткого времени. Таким образом, собранное высушенное наполовину твердое вещество дополнительно сушили в высоком вакууме и получали в виде гидрахлоридной соли 4-[(арил)метил]-1H-пиразола 1456 (80-98%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (чистота >95%).

Пример 21.

В данном примере предложен общий способ получения (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-морфолинобут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-206), как изображено на схеме 18.



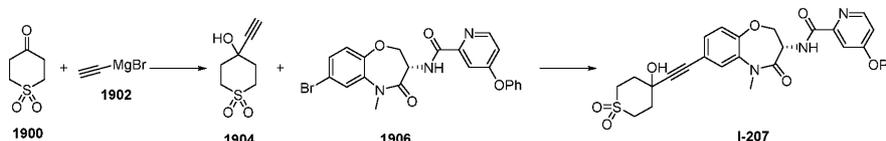
(S)-N-(5-Метил-7-(3-метил-3-морфолинобут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-206): к раствору (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 1800 (46,8 мг, 0,1 ммоль), 4-(2-метилбут-3-ин-2-ил)морфолина 1802 (30,6 мг, 0,2 ммоль),  $\text{CuI}$  (1,9 мг, 0,01 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (11,6 мг,

0,01 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл), добавляли триэтиламин (40,5 мг, 56 мкл, 0,4 ммоль). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 мин, герметизировали и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% этилацетата в гексане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт был недостаточно чистым и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием градиента от 15 до 65% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1/1) и лиофилизировали с получением (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-морфолинобут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида I-206 (27,9 мг, 52%) в виде пены белого цвета; m/z: 541,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22.

В данном примере предложен общий способ получения (S)-N-(7-((4-гидрокси-1,1-диокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-207), как изображено на схеме 19.

Схема 19



4-Этинил-4-гидрокситетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксид 1904

К раствору тетрагидро-4H-тиопиран-4-она 1,1-диоксида 1900 (741 мг, 5 ммоль) в безводном ТГФ (13 мл) при -78°C добавляли раствор этинилмагнийбромида 1902 в ТГФ (12 мл, 0,5M, 6 ммоль). Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 90 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды. Раствор снова охлаждали до -78°C и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (40 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл×2), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К полученному твердому веществу добавляли дихлорметан, частично осаждали твердое вещество и фильтровали. Твердое вещество сохраняли, а фильтрат дополнительно концентрировали при пониженном давлении. Дополнительно осаждали твердое вещество, фильтровали и промывали небольшим количеством дихлорметана. Объединенное твердое вещество сушили с получением 4-этинил-4-гидрокситетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксида 1904 (492 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

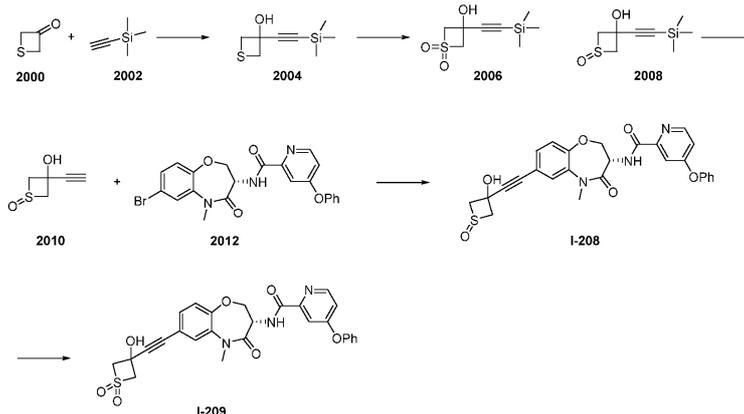
(S)-N-(7-((4-Гидрокси-1,1-диокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-207)

К раствору (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 1906 (46,8 мг, 0,1 ммоль), 4-этинил-4-гидрокситетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксида 1904 (34,8 мг, 0,2 ммоль), CuI (1,9 мг, 0,01 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,6 мг, 0,01 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) добавляли триэтиламин (40,5 мг, 56 мкл, 0,4 ммоль). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 мин, затем герметизировали и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 50% ацетона в гексане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-N-(7-((4-гидрокси-1,1-диокситетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-207) (51 мг, 91%) в виде белого твердого вещества; m/z: 562,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 23.

В данном примере предложен общий способ получения (S)-N-(7-((3-гидрокси-1,1-диокситиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-209), как изображено на схеме 20.

Схема 20



### 3-((Триметилсилил)этинил)тиетан-3-ол (2004):

К раствору этинилтриметилсилана 2002 (1,46 г, 2,1 мл, 14,8 ммоль) в безводном ТГФ (33 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли  $n\text{-BuLi}$  (6,6 мл, 2,5 М в гексане, 16,5 ммоль) по каплям в течение 20 мин. Реакционный раствор перемешивали при данной температуре в течение 5 мин, затем нагревали до  $-20^{\circ}\text{C}$  и снова охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям в течение 10 мин раствор тиетан-3-она 2000 (1,02 г, 11,3 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 90 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды. Добавляли солевой раствор (40 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 60$  мл). Органический слой объединяли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((триметилсилил)этинил)тиетан-3-ола 2004 (2,02 г, 96%) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

3-Гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)тиетана 1,1-диоксид 11 и 3-гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)тиетана 1-оксид 2008:

К раствору 3-((триметилсилил)этинил)тиетан-3-ола 2004 (1,54 г, 8,27 ммоль) в безводном дихлорметане (80 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли м-ХПБК (4,08 г, 77%, 18,19 ммоль). Затем полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл), и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали дихлорметаном ( $2 \times 80$  мл). Объединенный органический слой промывали полунасыщенным раствором карбоната натрия ( $2 \times 50$  мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл), соевым раствором ( $2 \times 50$  мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 70% этилацетата в гексане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)тиетана 1,1-диоксида 2006 (1,57 г, 87%) в виде белого твердого вещества и 3-гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)тиетана 1-оксида 2008 (130 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

### 3-Этинил-3-гидрокситиетан-1-оксид 2010:

К раствору 3-гидрокси-3-((триметилсилил)этинил)тиетана 1-оксида 2008: (125 мг, 0,57 ммоль) в безводном ТГФ (6 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли ТВАФ (0,58 мл, 1,0М в ТГФ, 0,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали при данной температуре в течение 10 мин. Добавляли воду (20 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором ( $2 \times 15$  мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 100% этилацетата в гексане. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-этинил-3-гидрокситиетана 1-оксида 2010 (15,9 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

(S)-N-(7-((3-гидрокси-1-оксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-208):

К раствору (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 2012 (51 мг, 0,11 ммоль), 3-этинил-3-гидрокситиетана 1-оксида 2010 (15,9 мг, 0,12 ммоль), CuI (2,0 мг, 0,011 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,6 мг, 0,011 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) добавляли триэтиламин (44,1 мг, 61 мкл, 0,44 ммоль). Реакционный раствор продували азотом в течение 1 мин, затем герметизировали и нагревали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 70% ацетона в гексане с получением желаемого продукта, который не был достаточно чистым, и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием градиента от 25 до 75% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилаце-

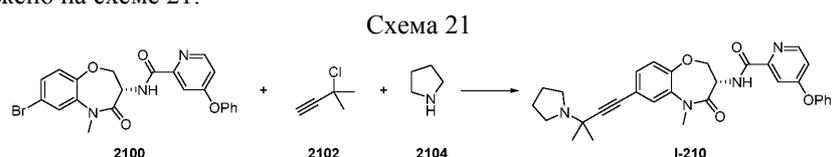
татом (100 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1/1) и лиофилизировали с получением (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-оксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида I-208 (14,5 мг, 26%) в виде пены белого цвета;  $m/z$ : 518,1  $[M+H]^+$ .

(S)-N-(7-((3-гидрокси-1,1-диоксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид I-209:

К раствору (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-оксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида I-208 (11,3 мг, 0,022 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) при 0°C добавляли м-ХПБК (5 мг, 77%, 0,022 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Для гашения реакции добавляли две капли воды. Все растворители удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием градиента от 20 до 80% ацетонитрила в воде, буферной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1/1) и лиофилизировали с получением (S)-N-(7-((3-гидрокси-1,1-диоксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида I-209 (11 мг, 95%) в виде пены белого цвета;  $m/z$ : 534,0  $[M+1]^+$ .

Пример 24.

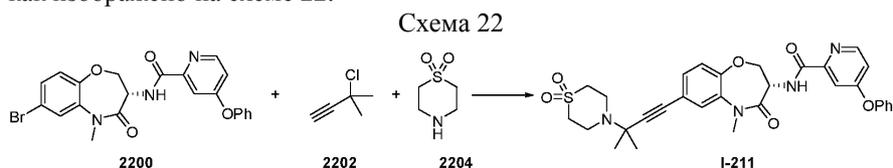
В данном примере предложен общий способ получения (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(пирролидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-210), как изображено на схеме 21.



(S)-N-(5-Метил-7-(3-метил-3-(пирролидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-210): раствор (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 2100 (46,8 мг, 0,1 ммоль), пирролидина 2104 (107 мг, 124 мкл, 1,5 ммоль), карбоната калия (34,5 мг, 0,25 ммоль), CuI (1,9 мг, 0,01 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,6 мг, 0,01 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) продували азотом в течение 1 мин, а затем добавляли 3-хлор-3-метилбут-1-ин 2102 (51,3 мг, 56 мкл, 0,5 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 0 до 5% метанола в дихлорметане, буферной 0,1% NH<sub>3</sub>. Желаемые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1/1) и лиофилизировали с получением (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(пирролидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида I-210 (28,7 мг, 55%) в виде белое пенистое твердое вещество;  $m/z$ : 525,2  $[M+H]^+$ .

Пример 25.

В данном примере предложен общий способ получения (S)-N-(7-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида (I-211), как изображено на схеме 22.



(S)-N-(7-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-211): раствор (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида 2200 (46,8 мг, 0,1 ммоль), тиоморфолина 1,1-диоксида 2204 (135 мг, 1 ммоль), калия карбоната (34,5 мг, 0,25 ммоль), CuI (1,9 мг, 0,01 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11,6 мг, 0,01 ммоль) в безводном ДМФА (1 мл) продували азотом в течение 1 мин, а затем добавляли 3-хлор-3-метилбут-1-ин 2202 (51,3 мг, 56 мкл, 0,5 ммоль). Реакционный сосуд закрывали и нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли этилацетатом (100 мл). Раствор промывали соевым раствором (20 мл), сушили над

безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 80% этилацетата в гексане, с получением желаемого продукта. Продукт был недостаточно чистым и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием градиента от 40 до 70% ацетонитрила в воде, забуференной 0,1% муравьиной кислотой. Желаемые фракции объединяли, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1/1) и лиофилизировали с получением (S)-N-(7-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида I-211 (12,5 мг, 21%) в виде белой пены твердого вещества; m/z: 589,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 26.

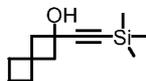
В данном примере предложен способ получения 2-этинилспиро[3.3]гептан-2-ола, изображенный ниже.



К перемешиваемому раствору 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ола (1,71 г, 8,2 ммоль) в сухом Et<sub>2</sub>O (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли твердый n-Bu<sub>4</sub>NF·3H<sub>2</sub>O сразу. Через 2 ч прозрачный бледно-коричневый реакционный раствор гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) медленно в течение 10 мин нагревали до комнатной температуры, разбавляли H<sub>2</sub>O (6 мл) и Et<sub>2</sub>O (20 мл). После отделения органического слоя водный слой экстрагировали дополнительным количеством Et<sub>2</sub>O (3×20 мл). После последовательной промывки объединенных органических слоев водой (10 мл), водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соевым раствором органический слой отделяли, перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, чистили фильтрованием, концентрировали и этинилспиро[3.3]гептан-2-ол (1,11 г, 99%) получали в виде бледно-коричневой жидкости. Полученное таким образом указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,58-2,46 (м, 3H), 2,43 (шир. с, 1H), 2,30-2,21 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,89-1,76 (м, 2H). (Для наблюдения за ходом реакции использовали красители РМА, KMnO<sub>4</sub> и молибдат аммония).

Пример 27.

В данном примере предложен способ получения 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ола, изображенный ниже.



Двухгорлую колбу, содержащую мешалку, нагревали, охлаждали до комнатной температуры в вакууме и снова заполняли аргоном из баллона. Триметилсилацетилен (1,4 мл, 1,0 г, 10,2 ммоль) с последующим добавлением сухого ТГФ переносили в колбу и охлаждали до -78°C. n-BuLi (1,6 М раствор в гексане, 7,0 мл, 11,2 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 мин к перемешиваемому выше раствору. Через 30 мин к реакционному раствору добавляли спиро[3.3]гептанон (1,0 мл, 1,0 г, 9,09 ммоль) на 15 мин, перемешивали в течение 1 ч при той же температуре и при 0°C в течение 1 ч. Реакционный раствор медленно гасили ледяным водн. NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), концентрировали для удаления летучих веществ, разбавляли Et<sub>2</sub>O (30 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). После отделения органического слоя водный слой экстрагировали дополнительным количеством Et<sub>2</sub>O (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. При сушке неочищенного концентрата в высоком вакууме получали 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ол (1,71 г, 81%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,54-2,43 (м, 2H), 2,26-2,19 (м, 2H), 2,12 (с, 1H), 2,12-2,07 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 2H), 0,15 (с, 9H). (Для наблюдения за ходом реакции использовали красители РМА, KMnO<sub>4</sub> и молибдат аммония).

Пример 28.

Данный пример касается способа получения 6-этинил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ола, изображенного ниже.

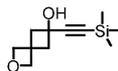


6-Этинил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол получали аналогично получению 2-этинилспиро[3.3]гептан-2-ола и получали в виде бледно-коричневого твердого вещества и использовали на следующей стадии с дальнейшей очисткой. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,74 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,76-2,67 (м, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,24 (с, 1H).

Пример 29.

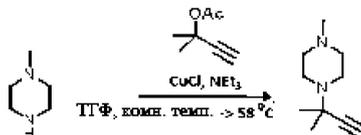
Данный пример касается способа получения 6-((триметилсилил)этинил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-

ола, изображенный ниже.



Аналогично получению 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ола, 6-((триметилсилил)этинил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол получали по реакции триметилсилацетилида лития с 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-оном в виде неочищенного бледно-коричневого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,75-4,62 (м, 4Н), 2,77-2,60 (м, 2Н), 2,47-2,36 (м, 2Н), 2,23 (с, 1Н), 0,14 (с, 9Н).

Пример 30.

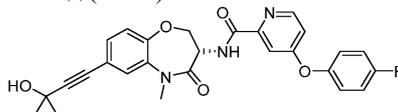


В данном примере предложен способ получения 1-метил-4-(2-метилбут-3-ин-2-ил)пиперазина по модифицированной методике Imada, Y.; Yurasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-i. *J.Org.Chem.* 1998, 63, 2342-2347.

К перемешиваемому бледно-зеленому раствору CuCl (0,10 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре последовательно добавляли 1-метилпиперазин (1,10 г, 1,22 мл, 11 ммоль), NEt<sub>3</sub> (1,11 г, 1,53 мл, 11 ммоль) в течение 20 мин. После перемешивания голубой гетерогенной смеси в течение 10 мин добавляли 2-метилбут-3-ин-2-илацетат (1,27 г, 10 ммоль) (Lepronier, A.; Achard, T.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G.; Clavier, H. *Adv. Synth. Catal.* 2016, 358 (4), 631-642. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Rinaldi, S.; Sambri, L. *Synlett* 2003, 39-42.) в сухом ТГФ (5 мл) медленно добавляли в течение 20 мин и наблюдали умеренный экзотермический эффект. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, нагревали при 58°C в течение 7 ч и охлаждали. Реакционную смесь коричневатого цвета разбавляли Et<sub>2</sub>O (70 мл) и водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл). После отделения органического слоя гетерогенный водный слой красного цвета экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×75 мл). Объединенные бледно-зеленые органические слои промывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), затем последовательно водным раствором NaCl, перемешивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали через celite®. Фильтрат концентрировали и получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенного твердого вещества желтого цвета (1,16 г). Дальнейшая очистка хроматографией на силикагеле (колонка Combiflash® Teledyne RediSep® 12G gold. A: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> B B: 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 15% B/A. Детектирование при  $\lambda$  220 и 230 нм) дало белое твердое вещество с металлическим оттенком (0,54 г, выход 33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  2,67 (шир. с, 4Н), 2,46 (шир. с, 4Н), 2,26 (прибл. с, 4Н), 1,37 (с, 6Н).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  85,55, 71,50, 55,45, 53,82, 46,64, 45,88, 27,71.

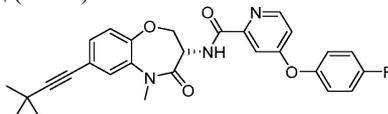
Иллюстративные примеры вариантов осуществления соединений по настоящему изобретению были получены в соответствии с раскрытыми схемами синтеза, и данные о характеристиках таких соединений представлены ниже.

(S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-100).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,85 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1Н, д, J=6,0 Гц, руН-6), 7,57 (1Н, д, J=2,5 Гц, руН -5), 7,27 (2Н, д, J=7,5 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,13-7,08 (3Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 1Н оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 7,06-7,02 (2Н, м, 1Н оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 6,92 (1Н, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1Н, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,70 (1Н, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазепин Н-2), 4,29 (1Н, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазепин Н-2), 3,42 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 1,62 (6Н, с, С (С Н)<sub>2</sub> ОН);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168,9, 166,1, 163,5, 160,1 (д, J 244,5 Гц), 151,4, 150,2, 150,0, 149,5 (д, J=2,5 Гц), 136,2, 130,8, 126,5, 123,0, 122,4 (г, J=8,5 Гц), 120,3, 117,0 (г, J 23,5 Гц), 114,2, 110,2, 94,5, 80,7, 77,2, 65,6, 49,4, 35,4, 31,4;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -116,6; m/z: 490 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 490,1793, C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 490,1773).

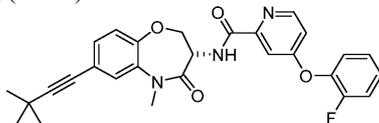
(S)-N-(7-(3,3-Диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамид (I-101).



$^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,85 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1Н, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,57 (1Н, д, J=2,5 Гц, руН-5), 7,33-7,23 (3Н, м, 3Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 7,13-7,04 (4Н, м, 4Н

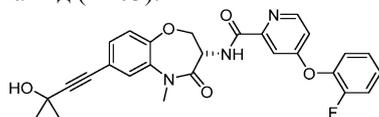
$C_6H_4F$ , оксобензоксапин Н-6, Н-8, Н-9), 6,93 (1Н, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,01 (1Н, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 4,27 (1Н, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 3,43 (3Н, с,  $NCH_3$ ), 1,32 (9Н, с,  $C(CH_3)_3$ );  $^{19}F$  ЯМР (380 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -116,6;  $m/z$ : 488  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 488,1985,  $C_{28}H_{26}FN_3O_4$  требует  $[M+H]^+$  488,1980).

(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2-фторфенокси)пиколинамид (I-102).



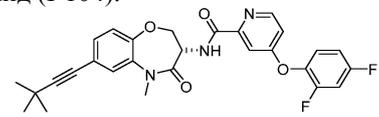
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (1Н, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,46 (1Н, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,57 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,25-7,21 (4Н, м, 4Н,  $C_6H_4F$ , оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,19-7,16 (2Н, м, 2Н  $C_6H_4F$ , оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,09 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 6,96 (1Н, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,01 (1Н, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксапин Н-2), 4,27 (1Н, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 3,43 (3Н, с,  $NCH_3$ ), 1,32 (9Н, с,  $C(CH_3)_3$ );  $^{19}F$  ЯМР (380 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -128,9;  $m/z$ : 488  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 488,1997,  $C_{28}H_{26}FN_3O_4$  требует  $[M+H]^+$  488,1980).

(S)-4-(2-Фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-103).



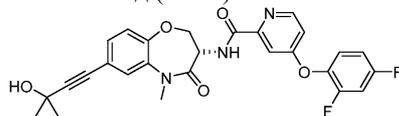
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,87 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,46 (1Н, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,60 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,28-7,16 (6Н, м, оксобензоксапин Н-6, Н-8,  $C_6H_4F$ ), 7,12 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 6,96 (1Н, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,02 (1Н, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,71 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 4,29 (1Н, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 3,42 (3Н, с,  $NCH_3$ ), 1,62 (6Н, с,  $C(CH_3)_2OH$ );  $^{19}F$  ЯМР (380 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -128,9;  $m/z$ : 490  $[M+H]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 490,1768,  $C_{27}H_{24}FN_3O_5$  требует  $[M+H]^+$  490,1773).

(S)-4-(2,4-Дифторфенокси)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-104).



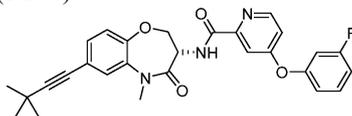
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,85 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,47 (1Н, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,54 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,25-7,22 (2Н, м, оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,15 (1Н, тд,  $J=9,0, 5,5$  Гц, 1Н  $C_6H_3F_2$ ), 7,09 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин Н-9), 7,01-6,90 (3Н, руН-5, 2Н  $C_6H_3F_2$ ), 5,00 (1Н, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 4,27 (1Н, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1Н оксобензоксапина Н-2), 3,43 (3Н, с,  $NCH_3$ ), 1,32 (9Н, с,  $C(CH_3)_3$ );  $^{19}F$  ЯМР (380 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -111,8, -123,7;  $m/z$ : 506  $[M+H]^+$ .

(S)-4-(2,4-дифторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-105).



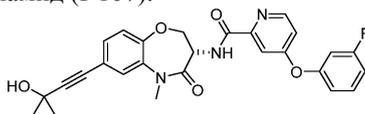
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,46 (1Н, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,54 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,28-7,26 (2Н, м, оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,15 (1Н, тд,  $J=9,0, 5,5$  Гц, 1Н  $C_6H_3F_2$ ), 7,00-6,90 (3Н, м, руН-5, 2Н  $C_6H_3F_2$ ), 5,01 (1Н, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1Н, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1Н оксобензоксапин Н-2), 4,28 (1Н, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1Н оксобензоксапин Н-2), 3,42 (3Н, с,  $NCH_3$ ), 1,62 (6Н, с,  $C(CH_3)_2OH$ );  $^{13}C$  ЯМР (100 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  168,9, 165,5, 163,4, 160,1 (дд,  $J=248,5, 10,5$  Гц), 154,4 (дд,  $J=253,5, 12,5$  Гц), 151,5, 150,2, 150,0, 136,9 (дд,  $J=12,5, 4,0$  Гц), 136,2, 130,8, 126,4, 124,1 (дд, 10,0, 1,5 Гц), 123,0, 120,3, 113,5, 112,1 (дд,  $J=23,0, 4,0$  Гц), 109,4, 106,0 (дд,  $J=26,5, 22,0$  Гц), 94,5, 80,7, 77,1, 65,6, 49,4, 35,4, 31,4;  $^{19}F$  ЯМР (380 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -111,7, -123,7;  $m/z$ : 508  $[M+H]^+$ , 490  $[M+H-H_2O]^+$  (найдено  $[M+H]^+$ , 508,1671,  $C_{27}H_{23}F_2N_3O_5$  требует  $[M+H]^+$  508,1679).

(S)-N-(7-(3,3-Диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-фторфенокси)пиколинамид (I-106).



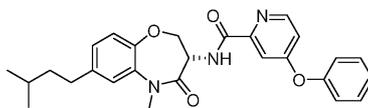
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,47 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,62 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,37 (1H, тд,  $J=8,0$ , 6,5 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-5), 7,26-7,23 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,09 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,98 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 6,96 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,5, 1,0 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-4 или Н-6), 6,86 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,5 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-4 или Н-6), 6,81 (1H, дт,  $J=9,5$ , 2,5 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-2), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,32 (9H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,0, 165,4, 163,5 (д,  $J=249,0$  Гц), 163,4, 154,8, 151,6, 150,2, 149,4, 136,0, 131,1 (д,  $J=9,5$  Гц), 130,8, 126,3, 122,8, 121,7, 116,3 (д,  $J=3,2$  Гц), 114,7, 112,7 (д,  $J=20,5$  Гц), 110,8, 108,6 (д,  $J=24,0$  Гц), 99,3, 77,6, 77,2, 49,4, 35,4, 30,9, 27,9;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109,5;  $m/z$ : 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-4-(3-Фторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-107).



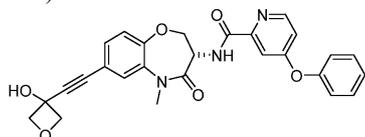
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,47 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,62 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,36 (1H, дт,  $J=8,0$ , 6,5 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-5), 7,27-7,25 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,98 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 6,96-6,93 (1H, м,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-4 или Н-6), 6,86 (1H, дд,  $J=8,0$ , 2,5 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-4 или Н-6), 6,80 (1H, дт,  $J=9,5$ , 2,5 Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-2), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,29 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,9, 165,4, 163,5 (д,  $J=249,0$  Гц), 163,5, 154,9 (д,  $J=10,5$  Гц), 151,5, 150,3, 150,0, 136,2, 131,2 (д,  $J=9,5$  Гц), 130,8, 126,5, 123,0, 120,3, 116,3 (д,  $J=3,5$  Гц), 114,7, 112,7 (д,  $J=20,5$  Гц), 110,8, 108,6 (д,  $J=24,5$  Гц), 94,5, 80,6, 77,2, 65,5, 49,4, 35,4, 31,4;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109,5;  $m/z$ : 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 490,1766,  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  490,1773).

(S)-N-(7-Изопентил-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-108).



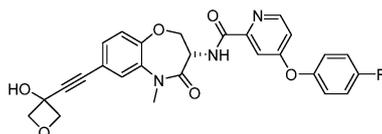
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,09-7,03 (4H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-8 или Н-9), 7,01 (1H, шир. с, оксобензоксазапин Н-6), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,05 (1H, дт,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,69 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,25 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,63-2,59 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,61 (1H, гептет,  $J=6,5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,52-1,47 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,95 (6H, д,  $J=6,5$  Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $m/z$ : 460  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-110).



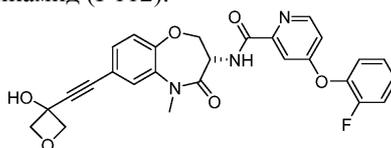
ИК (пленка)  $\nu$  3357, 2941, 2875, 1662, 1582, 1501, 1488, 1469, 1388, 1360, 1291, 1214, 1192, 1020, 979, 838, 730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,32-7,29 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$  или оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$  или оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,15 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$  или оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 6,50 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,04 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93 (2H, дд,  $J=4,0$ , 0,5 Гц, оксетан Н-2, Н-4), 4,79 (2H, дт,  $J=6,5$ , 1,0 Гц, оксетан Н-2, Н-4), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,32 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,9, 166,1, 163,7, 153,7, 151,2, 150,5, 150,1, 136,4, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,3, 120,7, 119,3, 114,5, 110,7, 88,6, 84,8, 84,5, 77,2, 67,4, 49,3, 35,4;  $m/z$ : 486  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 486,1651,  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  486,1660).

(S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-111).



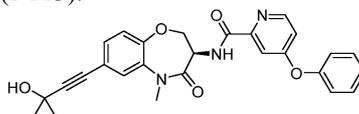
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,57 (1H,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,32-7,30 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 7,15 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,13-7,09 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 7,06-7,02 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 6,93 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,92 (2H, ддд,  $J=6,5, 3,0, 0,5$  Гц, 2H оксетан Н-2, Н-4), 4,79 (2H, дт,  $J=6,5, 1,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116,5;  $m/z$ : 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 504,1568,  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  504,1565).

(S)-4-(2-(Фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-112).



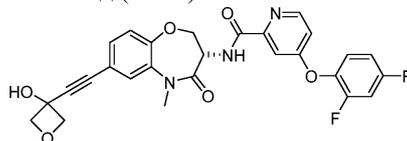
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,46 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,58 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,32-7,29 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,26-7,16 (4H, м, 4H  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,15 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,92 (2H, ддд,  $J=6,5, 3,0, 1,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,79 (2H, ддд,  $J=6,5, 1,5, 1,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -128,9;  $m/z$ : 504  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 504,1564,  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  504,1565).

(R)-N-(7-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-113).



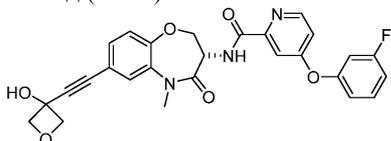
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,43 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, руН-3), 7,41 (2H, т,  $J=8,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,27-7,23 (3H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,11 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,06 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0, 7,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,29 (1H, т,  $J=10,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $m/z$ : 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472,1860,  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1867).

(S)-4-(2,4-Дифторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-114).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,47 (1H, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,55 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,33-7,30 (2H, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,19-7,13 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 7,16 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,01-6,91 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=6,0, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,93 (2H, м, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,80 (2H, д,  $J=6,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -111,7, -123,7;  $m/z$ : 522  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 522,1484,  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  522,1471).

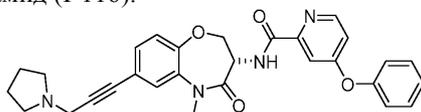
(S)-4-(3-фторфенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-115).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,48 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,63 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,37 (1H, тд,  $J=8,0, 6,5$  Гц,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$  Н-5), 7,32-7,30 (2H, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8),

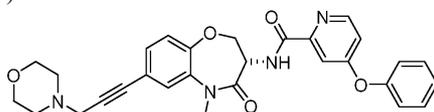
7,15 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксапин Н-9), 6,98 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 6,96 (1H, дд, J=8,5, 2,5, 1,0 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,86 (1H, дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,81 (1H, дт, J=9,5, 2,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 5,04 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,93 (2H, ддд, J=6,5, 2,5, 0,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J=6,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,72 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 4,32 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 3,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -109,5; m/z: 504 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 504,1574, C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 504,1565).

(S)-N-(5-Метил-4-оксо-7-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-116).



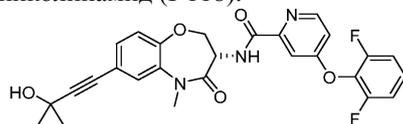
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,60 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,29-7,23 (3H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,29 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 3,62 (2H, с, CCH<sub>2</sub>N), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,72-2,68 (4H, м, 4H пирролидина), 1,86-1,83 (4H, м, 4H пирролидина); m/z: 497 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 497,2209, C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 497,2183).

(S)-N-(5-Метил-7-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-117).



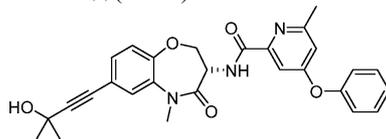
<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,60 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,30-7,23 (3H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J=9,0, Гц, оксобензоксапин Н-9), 7,08-7,05 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,29 (1H, дд, J=11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 3,78, 3,77 (4H, 2д система АВ, J=4,5 Гц, 4H морфолина), 3,50 (2H, с, NCH<sub>2</sub>C), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,65, 2,63 (4H, 2д система АВ, J=4,5 Гц, 4H морфолина); m/z: 513 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 513,2183, C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 513,2132).

(S)-4-(2,6-Дифторфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-118).



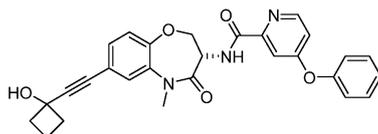
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 8,48 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,57 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,27-7,25 (2H, м, оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,24-7,18 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,11 (1H, д, J Гц, оксобензоксапин Н-9), 7,03 (2H, дд, J=8,5, 8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>), 7,00 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 4,28 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапина Н-2), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,61 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -126,0; m/z: 508 [M+H]<sup>+</sup>, 490 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 508,1670, C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 508,1679).

(S)-N-(7-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-6-метил-4-феноксипиколинамид (I-119).



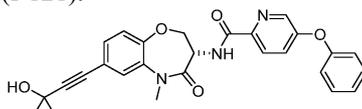
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 7,44 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-3), 7,42-7,38 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,28-7,25 (2H, м, оксобензоксапин Н-6, Н-8), 7,25-7,22 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,12 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксапин Н-9), 7,06-7,04 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,75 (1H, д, J=2,0 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапин Н-3), 4,71 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 4,30 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапин Н-2), 3,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,52 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,62 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); m/z: 486 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 486,2022, C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 486,2023).

(S)-N-(7-((1-Гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-120).



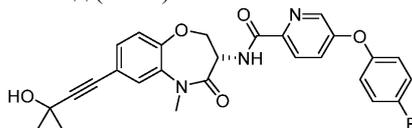
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,43 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,31-7,23 (3H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,13 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц), оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,57-2,51 (2H, м, 2H сВu), 2,39-2,31 (2H, м, 2H сВu), 1,93-1,86 (2H, м, 2H сВu);  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1 (2C), 136,2, 130,9, 130,3, 126,5, 125,7, 123,1, 120,7, 120,3, 114,4, 110,6, 93,2, 82,0, 77,2, 68,3, 49,4, 38,5, 35,4, 13,0;  $m/z$ : 484  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 484,1873,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  484,1867).

(S)-N-(7-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-феноксипиколинамид (I-121).



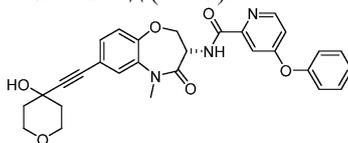
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,34 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-6), 8,03 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, руН-3), 7,42-7,38 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,30-7,26 (3H, м, руН-4, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,24-7,20 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,12 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,07-7,04 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,05 (1H, дт,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапина Н-3), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $m/z$ : 490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 472  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 490,1854,  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  490,1867).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-фторфеноксипиколинамид (I-122).



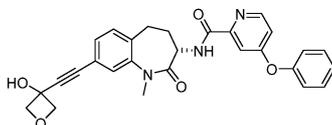
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,31 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-6), 8,03 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, руН-3), 7,28-7,24 (3H, м, 3 x ArH), 7,13-7,01 (5H, м, 5 x ArH), 5,05 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,29 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117,4 (тт,  $J=8,0$ , 4,0 Гц);  $m/z$ : 528  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 510  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 490,1772,  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  490,1773).

(S)-N-(7-(4-Гидрокси-4-метилпент-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фторфеноксипиколинамид (I-123).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,43 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,31-7,23 (3H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , Vz оксазапин Н-6, Н-8), 7,13 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, Vz оксазапин Н-9), 7,08-7,05 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,5$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,95 (2H, дт,  $J=12,5$ , 4,5 Гц, 2H пирана Н-2, Н-6), 3,71 (2H, дд,  $J=12,0$ , 9,0, 3,0 Гц, 2H пирана Н-2, Н-6), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,08-2,00 (2H, м, 2H пирана Н-3, Н-5), 1,89 (2H, дд,  $J=13,0$ , 9,0, 4,0 Гц, 2H пиран Н-3, Н-5);  $m/z$ : 514  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 514,1973,  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  514,1973).

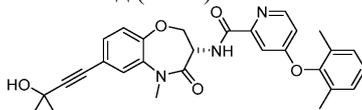
(S)-N-(8-(3-Гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-фторфеноксипиколинамид



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,42 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, руН-3), 7,42-7,38 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,29-7,20 (4H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , Vz азапин Н-6, Н-8, Н-9), 7,07-7,05 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,92 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 4,93 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетан Н-2, Н-4), 4,79

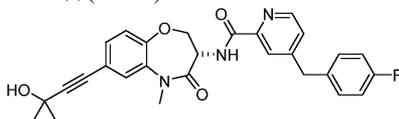
(2H, дд, J=7,0, 1,0 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,60 (1H, тд, J=11,0, 7,5 Гц, Bz азапин Н-3), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,95-2,86 (1H, м, 1H Bz азапина Н-5), 2,75-2,63 (2H, м, 1H Bz азапина Н-5, 1H Bz азапина Н-4), 2,12-2,04 (1H, м, 1H Bz азапина Н-4); m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 484,1867, C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 484,1867).

(S)-4-(2,6-Диметилфенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-124).



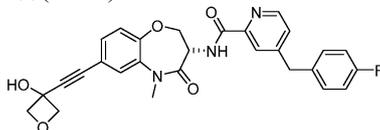
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,38 (1H, д, J=6,0 Гц, руН-6), 7,48 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,27-7,24 (3H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Н-4), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08 (2H, с, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Н-2, Н-6), 6,74 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,69 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,05 (6H, с, 2 × ArCH<sub>3</sub>), 1,61 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,0, 165,3, 163,8, 151,4, 150,2, 150,0, 149,6, 136,2, 130,8, 130,7, 129,3, 126,4, 126,1, 123,0, 120,3, 112,5, 109,3, 94,4, 80,7, 77,2, 65,6, 49,3, 35,4, 31,4, 16,1; m/z: 500 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-125).



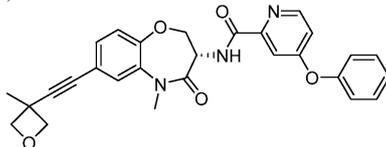
<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,47 (1H, д, J=5,0 Гц, руН-6), 7,90 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,28-7,24 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,17 (1H, дд, J=5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,11 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,11-7,07 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,97 (2H, тт, J=9,0, 2,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,97 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,61 (6H, с, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,0 (тт, J=8,0, 5,5 Гц); m/z: 488 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 488,1986, C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 488,1980).

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-126).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,47 (1H, дд, J=5,0, 1,5 Гц, руН-6), 7,90 (1H, шир. д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,31-7,29 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,18 (1H, дд, J=5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,14 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,11-7,07 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,96 (2H, т, J=9,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 5,04 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,91 (2H, дд, J=6,5, 4,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,78 (2H, дд, J=6,5, 2,0, 1,0 Гц, 2H оксетан Н-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,97 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 3,40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,09 (1H, шир. с, OH); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,0; m/z: 502 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 502,1787, C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 502,1773).

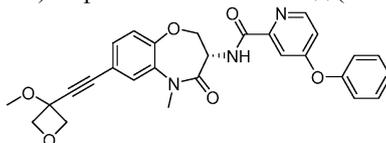
(S)-N-(5-Метил-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-127).



<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,42 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,59 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,42-7,38 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,26-7,21 (3H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,10 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,06-7,04 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,93 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,90 (2H, д, J=5,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,69 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,46 (2H, д, J=5,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,28 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапин), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,70 (3H, с, CCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,0, 166,1, 163,6, 153,7, 151,3, 150,1, 149,9, 136,2, 130,7, 130,3, 126,3, 125,7, 123,0, 120,7, 120,6, 114,4, 110,6, 92,7, 82,9, 82,0, 77,2, 49,3, 35,4, 33,7, 25,4; m/z: 484 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 484,1855, C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 484,1817).

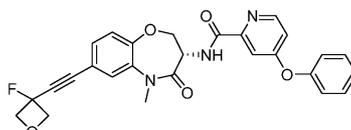
(S)-N-(7-((3-Метоксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-

тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-128).



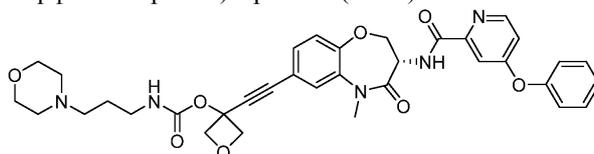
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,42 (2H, дд,  $J=8,0, 7,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,35-7,32 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6 или Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6 или Н-8), 7,16 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,07 (2H, дд,  $J=8,5, 1,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,04 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,85 (2H, д,  $J=6,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,76 (2H, д,  $J=7,0$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,32 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 3,44 (3H, с,  $\text{NCH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ ), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ );  $m/z$ : 500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-129).



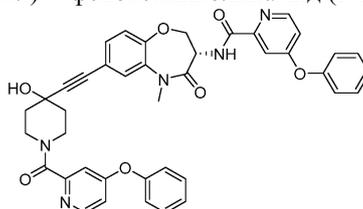
$^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,36-7,34 (2H, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,17 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,04 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,98 (2H, с, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,93 (2H, с, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,32 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 3,44 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -140,8 (квинтет,  $J=20,5$  Гц);  $m/z$ : 488  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 488,1627,  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  488,1616).

(S)-3-((5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил (3-морфолинопропил)карбамат (I-130).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, Н  $\underline{\text{H}}$  CH), 8,43 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,34-7,32 (2H, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,13 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,08-7,05 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 6,23 (1H, т,  $J=5,5$  Гц,  $\text{CONHCH}_2$ ), 5,01 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,97 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,89 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5, 7,0$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,30 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазепин Н-2), 3,72, 3,71 (4H, 2д система АВ,  $J=4,5$  Гц, 4H морфолина), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,31 (2H, к,  $J=6,0$  Гц,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,48-2,44 (6H, м, 4H морфолина,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,70 (2H, квинтет,  $J=6,0$  Гц,  $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ );  $m/z$ : 678  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 656  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 329  $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 656,2740,  $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  656,2465).

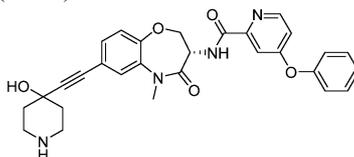
(S)-N-(7-((4-гидрокси-1-(4-феноксипиколиноил)пиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-131).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, 1 x руН-6), 8,42 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, 1 x руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, 1 x руН-3), 7,45-7,39 (4H, м, 2 x 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,28-23 (4H, м, 2 x 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,14-7,05 (6H, м, 2 x 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 1 x руН-5, оксобензоксазепин Н-9), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, 1 x руН-5), 6,88 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, 1 x руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J$  Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,30 (1H, дд,  $J$  Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,14-4,10 (1H м, 1H пиперидина Н-2, Н-6), 3,83 -3,76 (1H, м, 1H пиперидина Н-2, Н-6), 3,75-3,66 (1H, м, 1H пиперидина Н-2, Н-6), 3,60-3,53 (1H, м, 1H пиперидина Н-2, Н-6), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,48-2,43 (1H, м, 1H пиперидина Н-3, Н-5), 2,16-2,03 (1H, м, 1H пиперидина Н-3, Н-5), 1,98-1,85 (2H, м, 2H пиперидина, Н-3, Н-5);  $m/z$ : 710  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 692  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 710,2552,  $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7$  требует

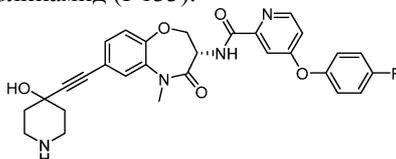
[M+H]<sup>+</sup> 710,2609).

(S)-N-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-132).



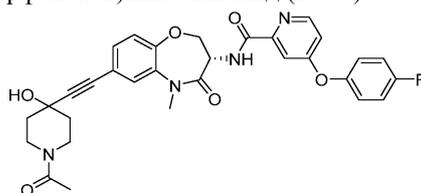
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J=6,0 Гц, руН-6), 7,61 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,30-7,23 (3H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,13 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,19-3,13 (2H, м, 2H пиперидина Н-2, Н-6), 3,04-2,95 (2H, м, 2H пиперидина Н-2, Н-6), 2,14-2,04 (2H, м, 2H пиперидина Н-3, Н-5), 1,88-1,82 (2H, м, 2H пиперидина Н-3, Н-5); m/z: 513 [M+H]<sup>+</sup>, 495 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 513.xxxx, C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 513.xxxx).

(S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-133).



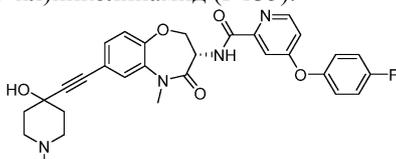
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,42 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,55 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,28-7,25 (2H, м, 2H оксобензоксазапина Н-6, Н-8), 7,11-7,07 (3H, м, оксобензоксазапин Н-9, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,04-7,01 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,91 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,68 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,28 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,11-3,06 (2H, м, 2H пиперидина Н-2, Н-6), 2,94-2,87 (2H, м, 2H пиперидина Н-2, Н-6), 2,04-1,97 (2H, м, 2H пиперидина Н-3, Н-5), 1,79-1,72 (2H, м, 2H пиперидина, Н-3, Н-5); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,9, 166,1, 163,6, 160,1 (д, J 245,0 Гц), 151,4, 150,2, 150,1, 149,5 (д, J=2,5 Гц), 136,3, 130,9, 126,5, 123,1, 122,3 (г, J=8,5 Гц), 120,2, 117,0 (д, J 23,5 Гц), 114,2, 110,3, 93,0, 83,3, 77,1, 67,0, 49,3, 43,5, 40,4, 35,4; <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,5; m/z: 531 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 531,2031, C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 531,2038).

(S)-N-(7-((1-Ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамид (I-134).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J=5,5 Гц, пиридин Н-6), 7,57 (1H, д, J=2,5 Гц, пиридин Н-3), 7,29-7,28 (2H, м, 2H оксобензоксазапина Н-6, Н-8), 7,14 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,11-7,08 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,07-7,02 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,92 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, пиридин Н-5), 5,03 (1H, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,70 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,05-3,98 (1H, м, 1H пиперидина Н-2, Н-6), 3,74-3,68 (1H, м, 1H пиперидина Н-2, Н-6), 3,54-3,44 (2H, м, 2H пиперидина Н-2, Н-6), 3,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,12 (3H, с, COCH<sub>3</sub>), 2,09-1,98 (2H, м, 2H пиперидина Н-3, Н-5), 1,89-1,78 (2H, м, 2H пиперидин Н-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,5; m/z: 573 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 573,2153, C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 573,2144).

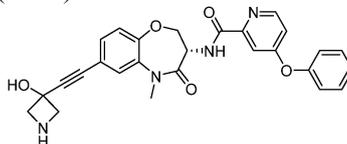
(S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(7-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-135).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,56 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,30-7,28 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,12-7,08 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,05-7,02 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,92 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H,

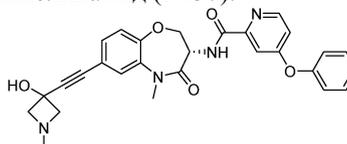
дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,69 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,29 (1Н, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3Н, с, CONCH<sub>3</sub>), 2,74-2,66 (2Н, м, 2Н пиперидина Н-2, Н-6), 2,46-2,39 (2Н, м, 2Н пиперидин Н-2, Н-6), 2,32 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 2,09-2,02 (2Н, м, 2Н пиперидина Н-3, Н-5), 1,94 (2Н, дд, J 13,0, 9,0, 3,5 Гц, 2Н пиперидина Н-3, Н-5); <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,6; m/z: 545 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 545,2199, C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 545,2195).

(S)-N-(7-((3-Гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-136).



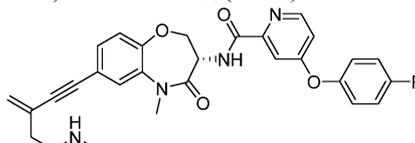
<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1Н, д, J=7,0 Гц, NH), 8,43 (1Н, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1Н, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,31-7,29 (2Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,22 (1Н, м, 1Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,13 (1Н, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,05 (2Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1Н, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1Н, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1Н, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,05 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н азетидина-2, Н-4), 3,83 (2Н, д, J=9,5 Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,42 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 485 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 485.xxxx, C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 485.xxxx).

(S)-N-(7-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-137).



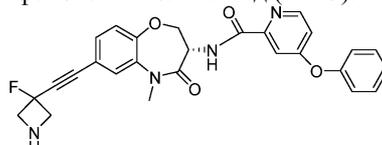
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (1Н, д, J=7,5 Гц, NH), 8,43 (1Н, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1Н, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,32-7,29 (2Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1Н, м, 1Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,13 (1Н, д, J=8,5 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1Н, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1Н, дт, J=11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1Н, дд, J Гц, 11,5, 10,0 Н оксобензоксазапина Н-2), 3,70 (2Н, ш. д, J=9,5 Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,44 (2Н, д, J=9,0 Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,41 (3Н, с, CONCH<sub>3</sub>), 2,43 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 499 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 499.xxxx, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 499.xxxx).

(S)-4-(4-Фторфенокси)-N-(5-метил-7-(5-(метиламино)-3-метилпент-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-138).



<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1Н, д, J=7,0 Гц, NH), 8,45 (1Н, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,57 (1Н, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,32-7,29 (2Н, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,14 (1Н, д, J=8,5 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,11 (2Н, т, J=8,0 Гц, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7,06-7,03 (2Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 6,93 (1Н, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,51 (1Н, д, J=2,0 Гц, 1Н CH<sub>2</sub>=), 5,41 (1Н, д, J=2,0 Гц, 1Н CH<sub>2</sub>=), 5,03 (1Н, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 4,30 (1Н, дд, J=11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапин Н-2), 3,44 (3Н, с, CONCH<sub>3</sub>), 2,87 (2Н, т, J=7,0 Гц, 2Н CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2,49 (3Н, с, NCH<sub>3</sub>), 2,47 (2Н, т, J=6,5 Гц, 2Н CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); <sup>13</sup>C ЯМР (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,9, 166,2, 163,6, 160,1 (д, J 245,0 Гц), 151,4, 150,2, 150,0, 149,5, 136,3, 130,8, 128,9, 126,4, 123,5, 123,1, 122,4 (д, J=8,5 Гц), 120,7, 117,0 (д, J 24,0 Гц), 114,2, 110,3, 89,8, 88,0, 77,2, 49,9, 49,4, 37,2, 36,2, 35,4; <sup>19</sup>F ЯМР (380 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,6; m/z: 515 [M+H]<sup>+</sup> (найдено [M+H]<sup>+</sup>, 515.xxxx, C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> требует [M+H]<sup>+</sup> 515).

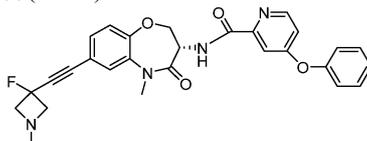
(S)-N-(7-((3-Гидрокси-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-143).



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (1Н, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,59 (1Н, д, J=2,0 Гц, руН-3), 7,49-7,42 (4Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,30 (1Н, тт, J=7,5, 1,0 Гц, 1Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,24 (1Н, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,14-7,11 (2Н, м, 2Н C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,07 (1Н, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 4,98 (1Н, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,62 (1Н, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,42 (1Н, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапина Н-2), 4,20 (2Н, д, J=7,0 Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 4,15 (2Н,

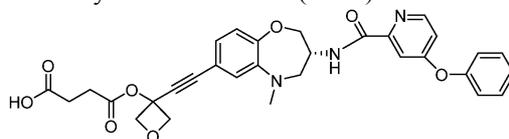
д,  $J=7,5$  Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,41 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  -138,2 (пентет,  $J=17,5$  Гц);  $m/z$ : 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Фтор-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-146).



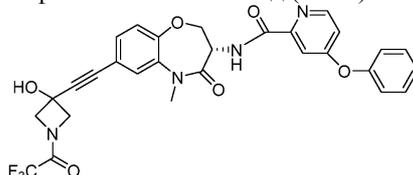
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,44 (1Н, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,61 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,35-7,33 (2Н, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1Н, м, 1Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,15 (1Н, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,08-7,06 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1Н, дд,  $J=6,0$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1Н, дт,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,72 (1Н, дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 4,30 (1Н, дд,  $J=11,5$ , 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 3,79 (2Н, дд,  $J$  15,0, 10,0 Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,56 (2Н, дд,  $J$  19,5, 10,0 Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,43 (3Н, с,  $\text{CONCH}_3$ ), 2,47 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139,9;  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-4-((3-((5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил)окси)-4-оксобутановая кислота (I-147).



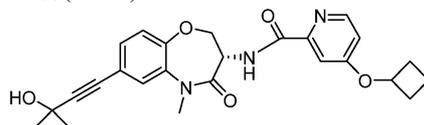
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ацетон)  $\delta$  8,79 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,54 (1Н, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,57 (1Н, д,  $J=2,0$  Гц, руН-3), 7,53-7,49 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,48 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-6), 7,39 (1Н, дд,  $J=8,5$ , 2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-8), 7,33 (1Н, тт,  $J=7,5$ , 1,0 Гц, 1Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,25 (1Н, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 7,21-7,19 (2Н, м, 2Н,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,11 (1Н, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 4,97 (1Н, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,88 (2Н, д,  $J=7,5$  Гц, 2Н оксетана Н-2, Н-4), 4,83 (2Н, д,  $J=7,5$  Гц, 2Н оксетана Н-2, Н-4), 4,68 (1Н, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 4,40 (1Н, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 3,44 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,72-2,65 (4Н, м,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ );  $m/z$ : 586  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Гидрокси-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-151)



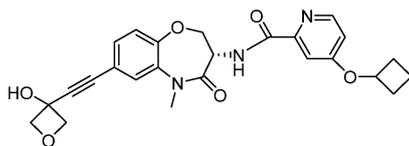
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (1Н, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1Н, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,43-7,40 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,31-7,23 (3Н, м, 1Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ , 2Н оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 7,17-7,14 (1Н, м, 1Н оксобензоксазепин Н-6, Н-8, Н-9), 7,08-7,05 (2Н, м, 2Н  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1Н, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,04 (1Н, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,72-4,68 (2Н, м, 1Н оксобензоксазепина Н-2, 1Н азетидина Н-2, Н-4), 4,54 (1Н, д,  $J=10,0$  Гц, 1Н азетидина Н-2, Н-4), 4,48 (1Н, дд,  $J=11,0$ , 7,0 Гц, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 4,31 (2Н, к,  $J=10,0$  Гц, 2Н азетидина Н-2, Н-4), 3,42 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -72,6;  $m/z$ : 581  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-4-Циклобутоксипиколинамид-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-152).



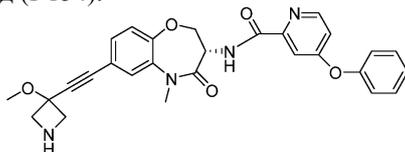
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1Н, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,37 (1Н, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,48 (1Н, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,28-7,26 (2Н, м, оксобензоксазепин Н-6, Н-8), 7,12 (1Н, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазепин Н-9), 6,82 (1Н, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руН-5), 5,04 (1Н, дт,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,74 (1Н, пентет,  $J=7,5$  Гц, сBuH-1), 4,76-4,69 (1Н, м, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 4,30 (1Н, дд,  $J=11,5$ , 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазепина Н-2), 3,42 (3Н, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,52-2,44 (2Н, м, 2Н сBuH-2, Н-4), 2,22-2,12 (2Н, м, 2Н сBuH-2, Н-4), 1,92-1,84 (1Н, м, 1Н сBuH-3), 1,75-1,70 (1Н, м, сBuH-3);  $m/z$ : 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-4-Циклобутоксипиколинамид-N-(7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-153).



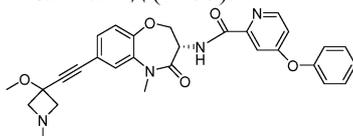
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,37 (1H, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,49 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-5), 7,32-7,29 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,15 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,83 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,05 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93 (2H, ддд,  $J=6,5, 3,5, 0,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,80-4,78 (2H, м, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,76-4,70 (2H, м, 1H оксобензоксазапина Н-2, сВuН-1), 4,32 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,52-2,44 (2H, м, 2H сВuН-2, Н-4), 2,22-2,12 (2H, м, 2H сВuН-2, Н-4), 1,92-1,85 (1H, м, 1H сВuН-3), 1,77-1,67 (1H, м, 1H сВuН-3);  $m/z$ : 464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-метоксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-154).



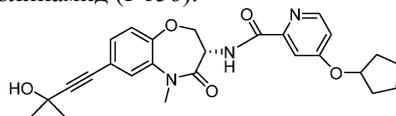
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,43 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,43-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,34-7,31 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,14 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,07 (2H, дд,  $J=8,0, 1,0$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,02-3,82 (4H, шс, азетидин Н-2, Н-4), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$  или  $\text{OCH}_3$ );  $m/z$ : 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Метокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-155).



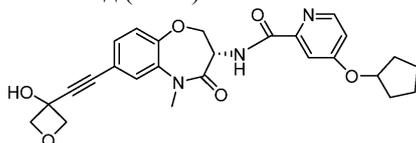
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, дд,  $J=5,5, 0,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,37 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,36 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,15 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,05 (2H, ш д,  $J=8,0$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,60 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,44 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  или  $\text{CONCH}_3$ ), 3,42 (3H, с,  $\text{OCH}_3$  или  $\text{CONCH}_3$ ), 2,70 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ );  $m/z$ : 513  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-4-(Циклопентилокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-156).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,36 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,56 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,28-7,26 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,12 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,86 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,05 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,88-4,85 (1H, м, циклопентан Н-1), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,30 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,98-1,89 (2H, м, 2H циклопентана Н-2, Н-5), 1,86-1,73 (4H, м, 4H циклопентана Н-2, Н-3, Н-4, Н-5), 1,68-1,65 (2H, м, 2H циклопентана Н-2, Н-3, Н-4, Н-5), 1,62 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $m/z$ : 464  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

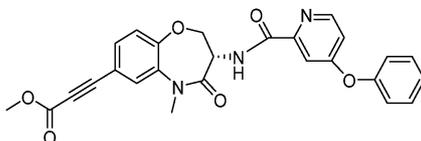
(S)-4-(Циклопентилокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-157).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,36 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,56 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,33-7,30 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,16 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 6,87 (1H, дд,  $J=6,0, 2,5$  Гц, руН-5), 5,06 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93 (2H,

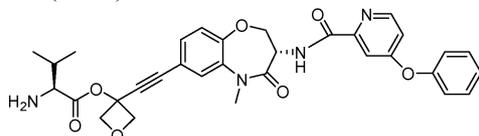
шир. д, J=6,5 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,88-4,85 (1H, м, циклопентан Н-1), 4,80 (2H, д, J=6,5 Гц, оксетан Н-2, Н-4), 4,72 (1H, дд, J=9,5, 6,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 4,33 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапин Н-2), 3,43 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 1,99-1,89 (2H, м, 2H циклопентана Н-2, Н-5), 1,86-1,75 (4H, м, 4H циклопентана Н-2, Н-3, Н-4, Н-5), 1,66-1,62 (2H, т, 2H циклопентана Н-2, Н-3, Н-4, Н-5); m/z: 478 [M+H]<sup>+</sup>.

Метил-(S)-3-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропионат (I-159).



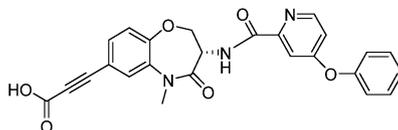
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,60 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,46-7,39 (4H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,24 (1H, тт, J=7,5, 1,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,19 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,07-7,05 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-3), 5,03 (1H, дт, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,72 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,34 (1H, дд, J=11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 472 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(((S)-5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-валинат (I-160).



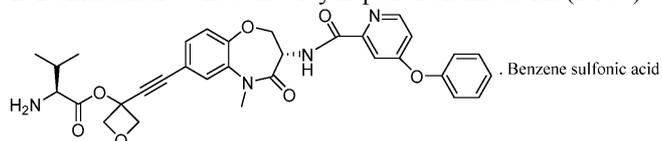
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (1H, д, J=7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J=5,5 Гц, руН-6), 7,61 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,31-7,27 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,14 (1H, д, J=9,0 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6,94 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,05-4,97 (3H, м, оксобензоксазапин Н-3, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,89 (2H, т, J=7,0 Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J=9,5, 7,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, т, J=11,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 3,42-3,39 (1H, м, СОСННН<sub>2</sub>), 2,18-2,09 (1H, м, СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,04 (3H, д, J=6,5 Гц, 1 x CH<sub>3</sub> СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,99 (3H, д, J 6,5 Гц, 1 x CH<sub>3</sub> СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-3-(5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропиоловая кислота (I-161).



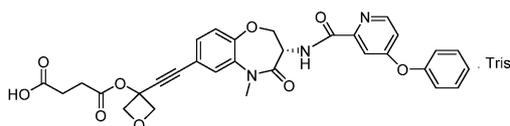
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (1H, д, J=6,0 Гц, руН-6), 7,56 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазапин Н-6), 7,50 (1H, д, J=2,5 Гц, руН-3), 7,47-7,41 (3H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, оксобензоксазапин Н-8), 7,28 (1H, шир т, J=7,5 Гц, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,20 (1H, д, J=8,5 Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,11-7,09 (2H, м, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,04 (1H, дд, J=5,5, 2,5 Гц, руН-5), 4,98 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,63 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,38 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,41 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 458 [M+H]<sup>+</sup>.

3-(((S)-5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-валинатная соль бензолсульфоновой кислоты (I-164).



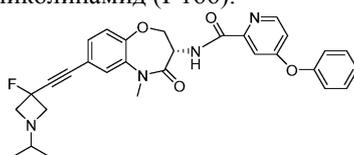
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,06 (1H, д, J=7,0 Гц, NH), 8,62 (1H, д, J=6,0 Гц, руН-6), 8,40 (2H, шир. с, NH<sub>2</sub>), 7,85 (2H, д, J Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H) 7,66 (1H, шир. с, руН-3), 7,43 (2H, т, J=8,0 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,38-7,22 (H, 1H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SO<sub>3</sub>H, оксобензоксазапин Н-6, Н-8, Н-9), 7,06 (2H, д, J=8,5 Гц, 2H C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,02 (1H, шир. д, J=4,0 Гц, руН-5), 4,97 (1H, дт, J=11,5, 6,5 Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,93-4,84 (4H, м, оксетан Н-2, Н-4), 4,59 (1H, шир. д, J=10,0, 7,0 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,44 (1H, шир. д, J=10,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,03 (1H, шир. с СОСННН<sub>2</sub>), 3,28 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2,36-2,28 (1H, м, НСНСН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,05-1,02 (6H, м, СН(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-4-(((S)-5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диоливая соль (I-165).



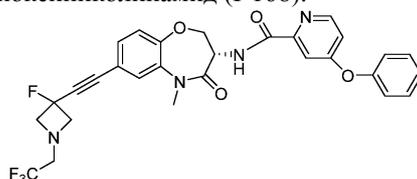
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D6-DMCO)  $\delta$  8,87 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, NH), 8,56 (1H, д,  $J=6,0$  Гц, руН-6), 7,60 (1H, д,  $J=2,0$  Гц), руН-3), 7,51-7,46 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,36 (1H, дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-8), 7,33-7,30 (2H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , оксобензоксазапин Н-6), 7,23 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,21-7,18 (3H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ , руН-5), 4,85 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,81 (1H, дт,  $J=11,5, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,78 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, 2H оксетана Н-2, Н-4), 4,57 (1H, дд,  $J=11,5, 10,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,45 (1H, дд,  $J=10,0, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,42-3,16 (6H, уш. с,  $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ), 3,30 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,56 (2H, дд,  $J=7,0, 6,0$  Гц, 2H  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2,43 (2H, дд,  $J=7,0, 6,0$  Гц, 2H  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ );  $m/z$ : 586  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Фтор-1-изопропилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-166).



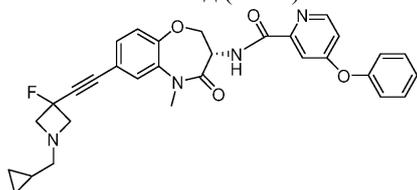
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,42 (2H, дд,  $J=8,0, 7,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,35-7,33 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,23 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,14 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,07 (2H, д,  $J=7,5$  Гц, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,72 (1H, дд,  $J$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,73 (2H, дд,  $J 15,5, 9,0$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,53 (2H, дд,  $J 20,5, 9,5$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,45 (1H, д,  $J=6,0$  Гц,  $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,99 (6H, д,  $J=6,0$  Гц,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139,3;  $m/z$ : 529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((3-Фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-168).



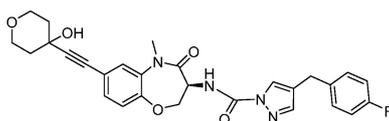
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,40 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,35-7,33 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,27-7,24 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,16 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,08-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,72 (1H, дд,  $J=9,5, 7,0$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,32 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,94 (2H, дд,  $J=16,5, 9,5$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,88 (2H, дд,  $J=10,0, 9,5$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,44 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,15 (2H, к,  $J=9,0$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{CF}_3$ );  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -71,0, -138,8;  $m/z$ : 569  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-N-(7-((1-(Циклопропилметил)-3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-169).



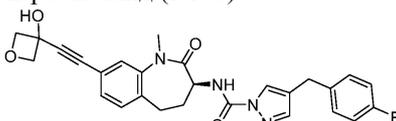
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=5,5$  Гц, руН-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руН-3), 7,44-7,39 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,36-7,33 (2H, м, оксобензоксазапин Н-6, Н-8), 7,28-7,24 (1H, м, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,15 (1H, д,  $J=8,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-9), 7,09-7,06 (2H, м, 2H  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,95 (1H, дд,  $J=5,5, 2,5$  Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, оксобензоксазапин Н-3), 4,73 (1H, дд,  $J=9,5, 7,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0, 9,5$  Гц, 1H оксобензоксазапина Н-2), 3,88-3,80 (2H, м, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,62 (2H, дд,  $J=9,5, 8,5$  Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,48 (2H, д,  $J$  Гц,  $\text{NCH}_2\text{cPr}$ ), 0,89-0,84 (1H, сPrH-1), 0,53-0,48 (2H, м, 2H сPrH-2, Н-3), 0,17-0,13 (2H, м, 2H сPrH-2, Н-3);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (380 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139,1;  $m/z$ : 541  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-175).



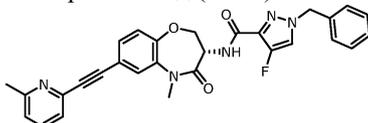
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,85 (т,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,18-7,08 (м, 3H), 7,03-6,92 (м, 2H), 4,88 (дт,  $J=11,3, 7,3$  Гц, 1H), 4,69 (дд,  $J=9,8, 7,3$  Гц, 1H), 4,32 (дд,  $J=11,3, 9,8$  Гц, 1H), 3,96 (дт,  $J=11,9, 4,5$  Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,72 (ддд,  $J=11,8, 8,9, 3,0$  Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,14 (с, 1H), 2,06 -2,01 (м, 2H), 1,90 (ддд,  $J=13,0, 9,0, 3,9$  Гц, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -116,72 (ддд,  $J=13,9, 8,9, 5,3$  Гц). ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 519 (M $^+$ ).

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-178)



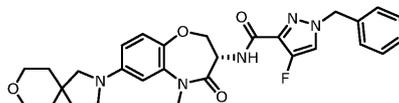
Путь 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,97 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,85 (к,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,19-7,08 (м, 3H), 7,02-6,92 (м, 2H), 4,94 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,80 (дд,  $J=6,6, 0,9$  Гц, 2H), 4,70 (дд,  $J=9,8, 7,2$  Гц, 1H), 4,33 (дд,  $J=11,3, 9,8$  Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,60 (с, 1H). ЖХ/МС: чистота 94%, МС (m/e) 491 (M+H) $^+$ .

(S)-1-Бензил-4-фтор-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-179).



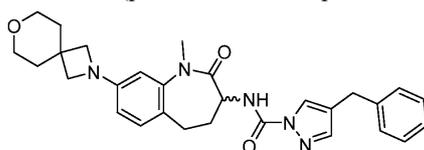
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,63 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=7,0$  Гц, 4H), 7,22 (дд,  $J=12,4, 6,2$  Гц, 3H), 7,20-7,11 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,08 (дт,  $J=12,6, 7,0$  Гц, 1H), 4,81 (дд,  $J=9,7, 7,0$  Гц, 1H), 4,29 (т,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,45 (д,  $J=1,6$  Гц, 3H), 2,60 (д,  $J=1,6$  Гц, 3H). HRMS (TOFMS ES $^+$ ) точная масса C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 509,1863, найдено 510,1930.

(S)-1-Бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид (I-181).



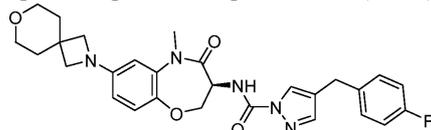
МС (ИЭР, m/e): рассчитано 533,2438; Найдено 534,1 M+H $^+$ .

(±)-4-Бензил-N-(1-метил-2-оксо-8-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1-пиразол-1-карбоксамид (рацемический вариант I-182)



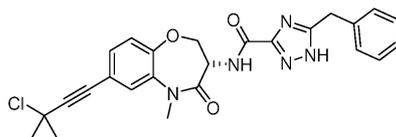
Путь 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,87 (к,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 3H), 7,10 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,45-6,35 (м, 2H), 4,38 (дд,  $J=11,4, 7,7$  Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,66 (д,  $J=4,3$  Гц, 8H), 3,37 (с, 3H), 2,74 (тд,  $J=13,3, 7,6$  Гц, 1H), 2,63-2,42 (м, 2H), 2,15-1,98 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 4H). ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 500 (M+H) $^+$ .

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразолпиразол-1-карбоксамид (I-184)



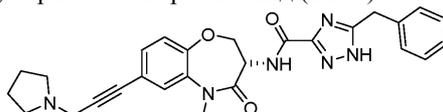
Путь 2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,96 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,85 (к,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 2H), 7,07-6,92 (м, 3H), 6,28 (дд,  $J=8,6, 2,7$  Гц, 1H), 6,21 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 4,90 (дт,  $J=11,0, 7,5$  Гц, 1H), 4,61 (дд,  $J=9,7, 7,6$  Гц, 1H), 4,20 (дд,  $J=11,1, 9,8$  Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,71-3,61 (м, 8H), 3,40 (с, 3H), 1,86 (т,  $J=5,3$  Гц, 4H). ЖХ/МС: чистота 97%, МС (m/e) 520 (M+H) $^+$ .

(S)-5-Бензил-N-(7-(3-хлор-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-187)



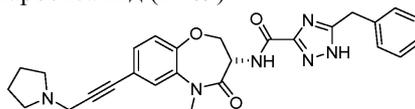
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,41-7,39 (2H, м, оксобензоксапин H-6, H-8), 7,29-7,22 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,15 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин H-9), 6,31 (1H, с,  $\text{CH}=\text{CCl}$ ), 5,05 (1H, дт,  $J=11,5$ , 7,5 Гц, оксобензоксапин H-3), 4,67 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксапина H-2), 4,28 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксапина H-2), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,43 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 1,57 (6H, с,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,7, 158,9, 158,4, 154,3, 150,2, 136,5, 135,9, 135,7, 135,7, 130,1, 128,9, 128,8, 127,2, 125,8, 122,8, 121,8, 77,2, 71,2, 49,1, 35,6, 33,2, 29,4;  $m/z$ : 480, 478  $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ ;  $m/z$ : 496, 494  $[\text{MH}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 496,1743,  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_4$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  496,1746).

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-188)



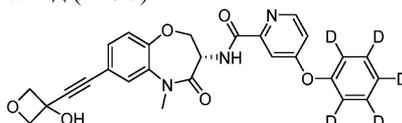
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 7,28-7,20 (7H, м, оксобензоксапин H-6, H-8,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,09 (1H, г,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин H-9), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксапин H-3), 4,66 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксапина H-2), 4,26 (1H, дд,  $J=11,0$ , 10,0 Гц, 1H оксобензоксапина H-2), 4,14 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,62 (2H, с,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 3,38 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,73-2,70 (4H, м, 4H пирролидина), 1,86-1,82 (4H, м, 4H пирролидина);  $m/z$ : 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 485,2322,  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  485,2296).

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-7-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-189)



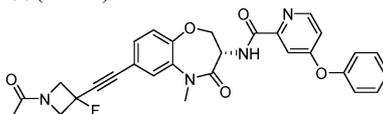
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (1H, д,  $J=7,0$  Гц, NH), 7,29-7,7,27 (2H, м, оксобензоксапин H-6, H-8), 7,25-7,18 (5H, м  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,10 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин H-9), 5,02 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,0 Гц, оксобензоксапин H-3), 4,65 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксапин H-2), 4,27 (1H, т,  $J=10,5$  Гц, 1H оксобензоксапин H-2), 4,13 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3,78, 3,76 (4H, 2д системы АВ,  $J=4,5$  Гц, 4H морфолина), 3,50 (2H, с,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 3,39 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2,65, 2,63 (4H, 2д АВ-система,  $J=4,5$  Гц, 4H морфолина);  $m/z$ : 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 501,2245,  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3$ , требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  501,2245).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(фенокси-d5)пиколинамид (I-190)



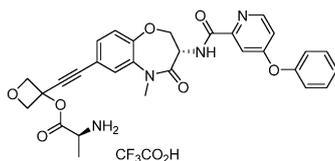
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,86 (1H, д,  $J=7,5$  Гц, NH), 8,44 (1H, д,  $J=6,0$  Гц, руH-6), 7,61 (1H, д,  $J=2,5$  Гц, руH-3), 7,32-7,29 (2H, м, оксобензоксапин H-6, H-8), 7,14 (1H, д,  $J=9,0$  Гц, оксобензоксапин H-9), 6,94 (1H, дд,  $J=5,5$ , 2,5 Гц, руH-5), 5,03 (1H, дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, оксобензоксапин H-3), 4,92 (2H, дд,  $J=6,5$ , 4,0 Гц, 2H оксетана H-2, H-4), 4,78 (2H, дд,  $J=6,5$ , 1,0 Гц, 2H оксетана H-2, H-4), 4,71 (1H, дд,  $J=9,5$ , 7,5 Гц, 1H оксобензоксапина H-2), 4,31 (1H, дд,  $J=11,0$ , 9,5 Гц, 1H оксобензоксапина), 3,42 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 3,16 (1H, с, OH);  $m/z$ : 491  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 491.xxxx,  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{D}_5\text{N}_3\text{O}_6$  требует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  491,1973).

(S)-N-(7-((1-ацетил-3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-191)



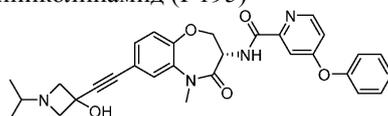
$m/z$ : 529  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

3-(((S)-5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-аланинатная соль трифторуксусной кислоты (I-194)



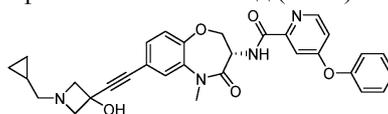
$m/z$ : 557 [M + H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-((3-Гидрокси-1-изопропилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-195)



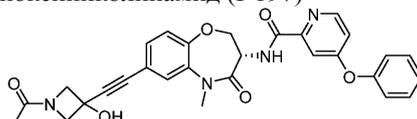
$m/z$ : 527 [M + H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-((1-(Циклопропилметил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-196)



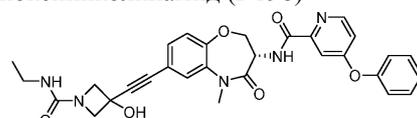
$m/z$ : 539 [M + H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-((1-Ацетил-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-197)



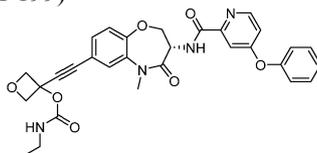
$m/z$ : 527 [M + H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-((1-(Этилкарбамоил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-198)



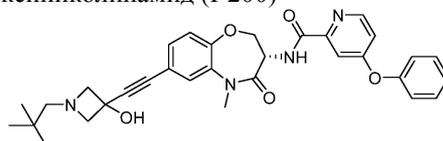
$m/z$ : 556 [M + H]<sup>+</sup>.

(S)-3-((5-Метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-илэтилкарбамат (I-199)



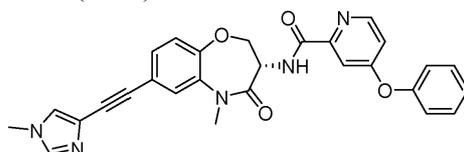
$m/z$ : 557 [M+H].

(S)-N-(7-((3-Гидрокси-1-неопентилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-200)



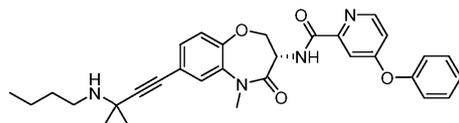
$m/z$  : 555 [M + H]<sup>+</sup>, 278 [2M+H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(5-Метил-7-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-203)



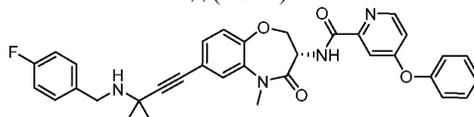
ЖХ-МС: чистота 96%,  $m/z$ : 494 [M + H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-(3-(Бутиламино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-204)



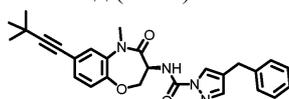
ЖХ-МС: чистота 98%,  $m/z$ : 527  $[M + H]^+$ .

(S)-N-(7-(3-((4-Фторбензил)амино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (I-205)



ЖХ-МС: чистота 97%,  $m/z$ : 579  $[M + H]^+$ .

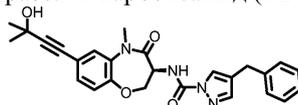
(S)-4-Бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразолпиразол-1-карбоксамид (I-212)



Путь 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,86 (к,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,33-7,14 (м, 7H), 7,13-7,06 (м, 1H), 4,86 (дт,  $J=11,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,67 (дд,  $J=9,7$ , 7,3 Гц, 1H), 4,34 - 4,24 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 1,32 (с, 9H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 457  $(M+H)^+$ .

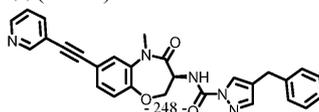
(S)-4-Бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразолпиразол-1-карбоксамид (I-213).



Путь 1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,97 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,86 (к,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 4H), 7,25-7,09 (м, 4H), 4,87 (дт,  $J=11,2$ , 7,3 Гц, 1H), 4,69 (дд,  $J=9,8$ , 7,3 Гц, 1H), 4,31 (дд,  $J=11,3$ , 9,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 1,63 (с, 6H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 459  $(M+H)^+$ .

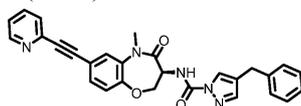
(S)-4-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразолпиразол-1-карбоксамид (I-214)



Путь 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,78 (с, 1H), 8,60-8,51 (м, 1H), 7,94-7,84 (м, 3H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,37 (дд,  $J=8,0$ , 5,0 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,22 (т,  $J=7,9$  Гц, 3H), 4,91 (дт,  $J=11,2$ , 7,1 Гц, 1H), 4,73 (дд,  $J=9,8$ , 7,2, 0,9 Гц, 1H), 4,34 (прибл. дд,  $J=10,9$ , 9,8, 0,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,45 (с, 3H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 478  $(M+H)^+$ .

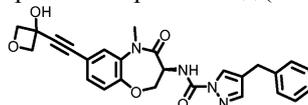
(S)-4-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразолпиразол-1-карбоксамид (I-215).



Путь 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,65-8,56 (м, 1H), 7,91 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (тд,  $J=7,8$ , 1,8 Гц, 1H), 7,60-7,44 (м, 4H), 7,36-7,15 (м, 7H), 4,91 (дт,  $J=11,3$ , 7,1 Гц, 1H), 4,74 (дд,  $J=9,8$ , 7,2 Гц, 1H), 4,34 (дд,  $J=11,2$ , 9,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,45 (с, 3H).

ЖХ/МС: чистота 96%, МС (m/e) 478  $(M+H)^+$ .

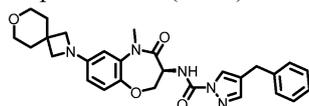
(S)-4-Бензил-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразолпиразол-1-карбоксамид (I-216).



Путь 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,97 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,86 (к,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 4H), 7,29-7,17 (м, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 4,97-4,83 (м, 3H), 4,80 (дт,  $J=6,5$ , 0,8 Гц, 2H), 4,69 (дд,  $J=9,8$ , 7,3 Гц, 1H), 4,33 (дд,  $J=11,3$ , 9,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,92 (с, 1H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 473 (M+H)<sup>+</sup>.

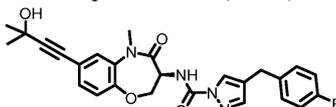
(S)-4-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-217)



Путь 1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (т, J=0,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,25-7,12 (м, 3H), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,21 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,90 (дт, J=11,1, 7,6 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=9,7, 7,6 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=11,0, 9,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,73-3,60 (м, 8H), 3,40 (с, 3H), 1,86 (т, J=5,2 Гц, 4H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 502 (M+H)<sup>+</sup>.

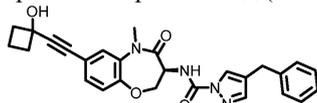
(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-218).



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,85 (к, J=0,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,16-7,08 (м, 3H), 7,02-6,92 (м, 2H), 4,87 (дт, J=11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,73-4,64 (м, 1H), 4,31 (дд, J=11,3, 9,7 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,63 (с, 6H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 459 (M-H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>.

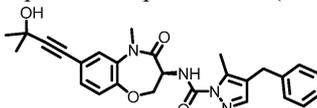
(S)-4-Бензил-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-219)



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,86 (к, J=0,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 4H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,18 (дт, J=1,3, 0,6 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 4,88 (дт, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,60-2,48 (м, 2H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,25 (с, 1H), 1,97-1,82 (м, 2H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 471 (M+H)<sup>+</sup>.

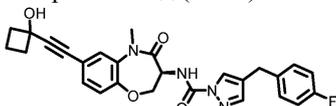
(S)-4-Бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-220)



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,90 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 4H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 3H), 4,88 (дт, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,15 (прибл. с, 3H), 1,63 (с, 6H).

ЖХ/МС: чистота 96%, МС (m/e) 473 (M+H)<sup>+</sup>.

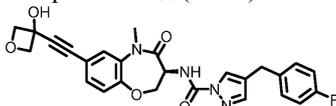
(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-221)



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,31 (дк, J=4,6, 2,0 Гц, 2H), 7,17-7,09 (м, 3H), 7,03-6,93 (м, 2H), 4,88 (дт, J=11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,60-2,49 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,36 (кд, J=9,2, 2,7 Гц, 2H), 2,24 (шир. с, 1H), 1,96-1,85 (м, 2H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 489 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-222)

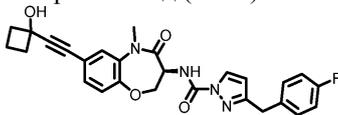


Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,85 (к, J=0,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,19-7,08 (м, 3H), 7,02-6,92 (м, 2H), 4,94 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,91-4,83 (м, 1H), 4,80 (дд, J=6,6, 0,9 Гц, 2H), 4,70 (дд, J=9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,43 (с, 3H),

2,60 (с, 1H).

ЖХ/МС: чистота 94%, МС (m/e) 491 (M+H)<sup>+</sup>.

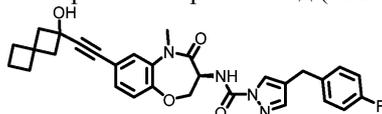
(S)-3-(4-Фторбензил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-223)



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04-7,97 (прибл. м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 1H), 7,04-6,93 (м, 2H), 6,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,91 (дт, J=11,3, 7,2 Гц, 1H), 4,72 (дд, J=9,7, 7,3 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=11,3, 9,7 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,60-2,49 (м, 2H), 2,36 (дт, J=12,2, 9,2 Гц, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -116,69 (ддд, J=14,2, 8,9, 5,4 Гц).

ЖХ/МС: чистота 97%, МС (m/e) 511 (M+Na)<sup>+</sup>.

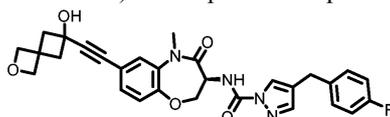
(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-((2-гидроксиспиро[3.3]гептан-2-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-224).



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84 (к, J=0,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 3H), 7,02-6,92 (м, 2H), 4,87 (дт, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,66-2,57 (м, 2H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 3H), 2,05 (дд, J=8,1, 6,9 Гц, 2H), 1,92-1,80 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -116,74 (ддд, J=14,2, 8,7, 5,5 Гц).

ЖХ/МС: чистота 94%, МС (m/e) 529 (M+H)<sup>+</sup>.

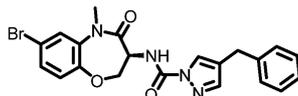
(S)-4-(4-Фторбензил)-N-(7-((6-гидрокси-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-225)



Путь 3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-d<sub>2</sub>) δ 7,87 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,48 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 3H), 7,04-6,93 (м, 2H), 4,85 (дт, J=11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,30 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,84-2,74 (м, 2H), 2,55-2,46 (м, 2H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, метилхлорид-d<sub>2</sub>) δ -117,74 (ддд, J=14,3, 9,0, 5,4 Гц).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 531 (M+H)<sup>+</sup>.

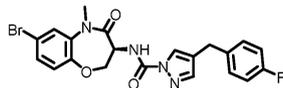
(S)-4-Бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-228)



Путь 1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,86 (к, J=0,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,33-7,14 (м, 6H), 7,08 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 4,89 (дт, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,42 (с, 3H).

ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 456 (M+H)<sup>+</sup>.

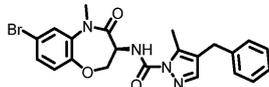
(S)-N-(7-Бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-229)



Путь 2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 2H), 7,16-7,04 (м, 3H), 6,97 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,89 (дт, J=11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,42 (с, 3H).

ЖХ/МС: чистота 96%, МС (m/e) 474 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-4-Бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-230)

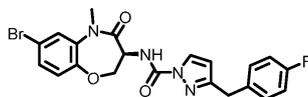


Путь 2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,88 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,24 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,89 (дт, J=11,3, 7,4 Гц,

1H), 4,66 (дд, J=9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

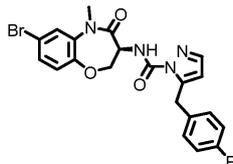
ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 470 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-Бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-3-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-231)



Путь 2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,38 -7,30 (м, 2H), 7,12 (дд, J=8,3, 5,4 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (т, J=8,5 Гц, 2H), 5,94 (с, 1H), 4,88 (дт, J=11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,65 (дд, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,30 (прибл. м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 94%, МС (m/e) 474 (M+H)<sup>+</sup>.

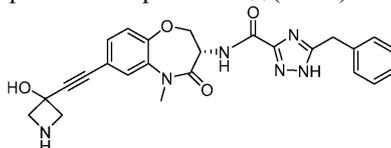
(S)-N-(7-Бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-232)



Путь 2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,19 (прибл. дддд, J=8,3, 5,3, 2,1, 1,5 Гц, 2H), 7,08 (дд, J=8,4, 0,4 Гц, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,91 (дт, J=11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,43 (с, 3H).

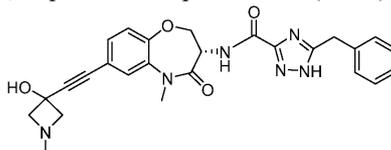
ЖХ/МС: чистота 95%, МС (m/e) 474 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-5-Бензил-N-(7-((3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-233)



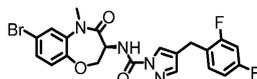
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-6), 7,39 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-8), 7,32-7,23 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,21 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазепин Н-9), 5,02 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,60 (1H, дд, J=9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,41 (1H, дд, J=11,5, 10,0, Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,35 (2H, д, J=11,5 Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 4,15 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,14 (2H, м, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,40 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 473 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-5-Бензил-N-(7-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (I-234)



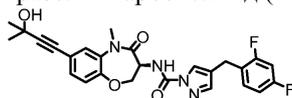
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 (1H, д, J=2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-6), 7,39 (1H, дд, J=8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепин Н-8), 7,33-7,24 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,22 (1H, д, J=8,0 Гц, оксобензоксазепин Н-9), 5,00 (1H, дд, J=11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепин Н-3), 4,59 (1H, дд, J=10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,44 (1H, дд, J=11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепина Н-2), 4,16 (2H, с, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4,15 (2H, д, J=9,5 Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,81 (2H, д, J=10,0 Гц, 2H азетидина Н-2, Н-4), 3,39 (3H, с, CONCH<sub>3</sub>), 2,74 (3H, с, NCH<sub>3</sub>); m/z: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-N-(7-Бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-237).



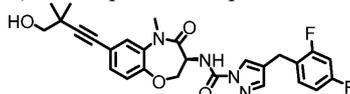
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,48 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,84-6,74 (м, 2H), 4,88 (дт, J=11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (дд, J=9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). <sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, хлороформ-d) δ 168,51, 162,57 (дд, J=116,5, 12,0 Гц), 160,84-159,36 (м), 149,18 (д, J=5,4 Гц), 143,12, 137,56, 131,08 (дд, J=9,5, 6,1 Гц), 130,71, 126,89, 126,50, 124,58, 123,01-122,71 (м), 122,62, 118,23, 111,42 (дд, J=21,1, 3,9 Гц), 104,08 (т, J=25,6 Гц), 77,32, 50,15, 35,65, 23,33. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,35 (п, J=7,6 Гц), -113,80 (к, J=8,5 Гц). ЖХ-МС: чистота 97%, МС (m/z) 491/493 (M+H)<sup>+</sup>.

(S)-4-(2,4-Дифторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-238)



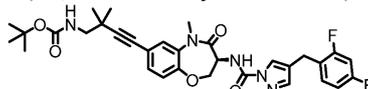
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,97 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,24 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,77 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,85 (дт,  $J=11,2, 7,3$  Гц, 1H), 4,65 (дд,  $J=9,8, 7,3$  Гц, 1H), 4,29 (дд,  $J=11,3, 9,8$  Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 1,59 (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  168,41, 162,40 (дд,  $J=115,8, 11,9$  Гц), 159,94 (дд,  $J=116,6, 11,8$  Гц), 149,80, 149,02, 142,97, 135,99, 131,11-130,79 (м), 126,79, 126,49, 123,04, 122,73 (дд,  $J=16,0, 3,8$  Гц), 122,44, 120,49, 111,26 (дд,  $J=21,0, 3,8$  Гц), 103,90 (т,  $J=25,6$  Гц), 94,77, 80,46, 65,45, 49,98, 35,50, 31,38, 23,15.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -112,33 (п,  $J=1,1$  Гц), -113,78 (к,  $J=8,4$  Гц). ЖХ-МС: чистота 95%, МС ( $m/z$ ) 495 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(S)-4-(2,4-Дифторбензил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-239)



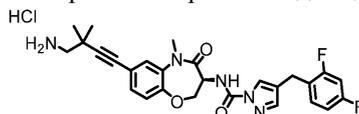
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,86-6,75 (м, 2H), 4,85 (дт,  $J=11,2, 7,3$  Гц, 1H), 4,67 (дд,  $J=9,8, 7,3$  Гц, 1H), 4,29 (дд,  $J=11,3, 9,8$  Гц, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,30 (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  168,41, 160,61, 149,59, 148,99, 142,94, 135,95, 131,03, 130,99-130,69 (м), 126,75, 126,56, 122,98, 122,89-122,56 (м), 122,43, 121,05, 111,27 (дд,  $J=21,1, 3,8$  Гц), 103,93 (т,  $J=25,6$  Гц), 95,38, 80,45, 77,16, 71,55, 49,98, 35,51, 34,81, 25,40, 23,19.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -112,39 (п,  $J=1,1$  Гц), -113,81 (к,  $J=8,4$  Гц). ЖХ-МС: чистота 96%, МС ( $m/z$ ) 509 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

трет-Бутил-(S)-4-(3-(4-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-илкарбамат (I-240)



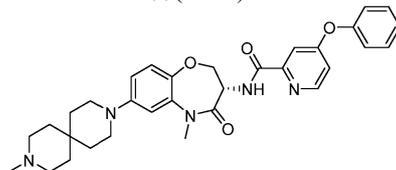
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,96 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 -7,21 (м, 2H), 7,13-7,03 (м, 2H), 6,77 (т,  $J=8,5$  Гц, 2H), 4,92-4,79 (м, 1H), 4,65 (дд,  $J=9,8, 7,3$  Гц, 1H), 4,28 (дд,  $J=11,3, 9,8$  Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,19 (д,  $J=6,5$  Гц, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,27 (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  168,40, 162,41 (дд,  $J=115,8, 11,9$  Гц), 159,94 (дд,  $J=116,5, 11,9$  Гц), 156,08, 149,56, 148,97, 142,92, 135,94, 132,27-131,80 (м), 131,00, 130,98 - 130,79 (м), 128,49 (д,  $J=12,1$  Гц), 126,74, 126,51, 122,94, 122,86 - 122,58 (м), 122,41, 121,12, 111,25 (дд,  $J=21,0, 3,7$  Гц), 103,90 (т,  $J=25,6$  Гц), 95,80, 79,85, 79,37, 77,10, 50,84, 49,97, 35,49, 33,43, 28,34, 26,44, 23,17.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -112,37 (п,  $J=7,5$  Гц), -113,81 (к,  $J=8,5$  Гц). ЖХ-МС: чистота 98%, МС ( $m/z$ ) 508 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(S)-N-(7-(4-Амино-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамид гидрохлорид (I-241)



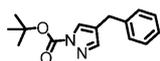
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,49 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 8,14 (с, 3H), 7,99 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,24-7,11 (м, 2H), 6,99 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,72-4,60 (м, 2H), 4,41 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,32 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -112,67 - -112,85 (м), -114,02 (д,  $J=9,0$  Гц). ЖХ-МС: чистота 98%, МС ( $m/z$ ) 508 ( $\text{M}+\text{HCl}+\text{H}$ ) $^+$ .

(S)-N-(5-Метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамид (II-27)



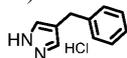
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d<sub>2</sub>)  $\delta$  8,74 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,14-7,09 (м, 2H), 7,07 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,99 (дд,  $J=5,6, 2,6$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J=8,8, 2,9$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 4,97 (дт,  $J=11,1, 7,4$  Гц, 1H), 4,63 (дд,  $J=9,7, 7,5$  Гц, 1H), 4,16 (дд,  $J=11,1, 9,7$  Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,18-3,10 (прибл. м, 4H), 2,41-2,34 (прибл. м, 4H), 2,26 (с, 3H), 1,66-1,54 (м, 8H). ЖХ-МС: чистота 98%, МС ( $m/e$ ) 556 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

трет-Бутил-4-бензил-1H-пиразол-1-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,82 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,30 (дд,  $J=8,1, 6,6$  Гц, 2H), 7,26-7,13 (м, 3H), 3,82 (с, 2H), 1,63 (с, 9H).

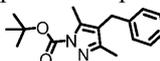
ЖХ-МС: чистота 96%, МС (m/e) 282 (M+Na) $^+$  4-бензил-1H-пиразола гидрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,47 (шир. с, 2H), 7,65 (с, 2H), 7,36-7,04 (м, 5H), 3,79 (с, 2H).

ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 159 (M-HCl+H) $^+$

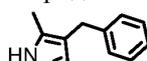
трет-Бутил-4-бензил-3,5-диметил-1H-пиразол-1-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d<sub>2</sub>)  $\delta$  7,31-7,23 (м, 2H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,62 (прибл. с, 9H).

ЖХ-МС: чистота 97%, МС (m/e) 309 (M+Na) $^+$

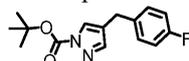
4-бензил-3,5-диметил-1H-пиразола гидрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,33-7,24 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,08-7,00 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,37 (с, 6H).

ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 187 (M-HCl+H) $^+$

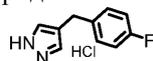
трет-Бутил-4-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,81 (к,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,19-7,09 (м, 2H), 7,04-6,93 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 1,63 (с, 9H).

ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 177 (M-HCl+H) $^+$

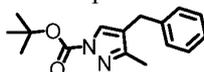
4-(4-Фторбензил)-1H-пиразола гидрохлорид



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,85 (с, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,29-7,14 (м, 2H), 7,14-6,97 (м, 2H), 3,78 (с, 2H).

ЖХ-МС: чистота 99%, МС (m/e) 177 (M-HCl+H) $^+$

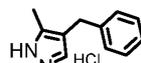
трет-Бутил-4-бензил-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,71 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 3,75 (с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 295 (M+Na) $^+$

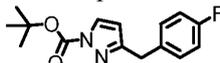
4-Бензил-5-метил-1H-пиразол



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,53 (прибл. с, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 3,81 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

ЖХ-МС: чистота 98%, МС (m/e) 173 (M-HCl+H) $^+$ .

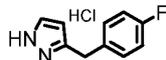
трет-Бутил-3-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,94 (дд,  $J=2,8, 0,7$  Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 7,06-6,84 (м, 2H), 6,06 (дд,  $J=2,8, 0,7$  Гц, 1H), 4,00 (с, 2H), 1,64 (д,  $J=1,1$  Гц, 9H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  -116,79 (ддд,  $J=14,2, 9,0, 5,3$  Гц).

ЖХ-МС: чистота 95%, МС (m/e) 299 (M+Na) $^+$

3-(4-Фторбензил)-1H-пиразол



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,88 (шир. с, 2H), 7,77 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,16-7,05 (м, 2H), 6,20 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 3,98 (с, 2H).

ЖХ-МС: чистота 96%, МС (m/e) 177 (M-HCl+H) $^+$

Пример 31.

В данном примере соединения по данному изобретению оценивали с помощью биохимического анализа с использованием технологии ADP-Glo™.

Реактивы ADP-Glo™ (Promega, Мэдисон, Висконсин, США) оттаивали при температуре окружающей среды. Реагент для обнаружения киназ готовили путем смешивания буфера для обнаружения киназ с лиофилизированным субстратом для обнаружения киназ.

Исходный объем 500 мл 5X реакционного киназного буфера готовили путем смешивания 1000 мкл 1M MgCl<sub>2</sub>, 500 мкл 1M Tris-HCl pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA и 3475 мкл дистиллированной H<sub>2</sub>O. Готовили 3 мл 2X рабочего объема маточного реакционного киназного буфера, содержащего конечную концентрацию 100 мкМ DTT и 4 мМ MnCl<sub>2</sub>.

Компоненты фермента RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, Южный Сан-Франциско, Калифорния, США) оттаивали на льду. Разбавленный RIPK1 готовили в 1X киназном реакционном буфере (разведенном из 2X буфера) до 31 нг/лунку. 166 мкМ рабочего маточного раствора для анализа АТФ готовили в 1X киназном реакционном буфере (разбавленном из 2X буфера).

Соединения серийно разбавляли в ДМСО от 250 мкМ в 4-кратном разведении, затем разбавляли 1:5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0 мкл разбавленного соединения дважды добавляли в 384-луночный планшет. 2 мкл разбавленного Active RIPK1 добавляли в 384-луночный планшет (не добавлять в колонку 1), добавляли 2X буфер гхп в колонку 1. АКТ (Aпасрес, Фремонт, Калифорния, США) в концентрации 150 нМ объединяли с рабочим маточным раствором АТФ в равном объеме и добавляли 2 мкл/лунку в 384-луночный планшет. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

Планшет быстро центрифугировали, и реакционную смесь инкубировали при 30°C в течение 30 мин. Добавление 5 мкл ADP-Glo™ останавливало реакцию. Планшет быстро центрифугировали, и реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляли реагент для обнаружения киназ и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. Относительную световую единицу (RLU) киназной реакции определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 с) с использованием люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США).

Значения IC<sub>50</sub>, полученные в данном примере, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Соединение	RIPK1 ADP-Glo киназа (IC <sub>50</sub> )
I-1	0,019
I-2	0,0157
I-3	0,0402
I-4	0,0568
I-5	0,0197
I-6	0,0724
I-7	0,021
I-8	0,0529
I-9	0,1892
I-10	0,0429
I-11	0,0571
I-12	0,052
I-13	0,0539
I-14	0,073
I-15	0,1359
I-16	1,633
I-17	0,4906
I-18	0,1645
I-19	0,1455
I-20	0,1528
I-21	0,077
I-22	0,048
I-23	0,0352
I-24	0,0592
I-25	0,051
I-26	0,0656
I-27	0,1583
I-28	0,0375
I-29	0,0124
I-30	0,0402
I-31	0,0334

045696

I-32	0,0219
I-33	0,0145
I-34	0,0492
I-35	0,0223
I-36	0,0338
I-37	0,0565
I-38	0,068
I-39	0,0364
I-40	0,0887
I-41	0,08
I-42	0,0477
I-43	0,0854
I-44	0,034
I-45	0,0825
I-46	0,0437
I-47	0,0683
I-48	0,0624
I-49	0,0604
I-50	0,0234
I-51	0,0317
I-52	0,0249
I-53	0,034
I-54	0,0269
I-55	0,0337
I-57	0,0215
I-58	0,011
I-59	0,0579
I-60	0,0644
I-61	0,0654
I-62	0,0355
I-63	0,0303
I-64	0,019

045696

I-65	0,0639
I-66	0,0794
I-67	0,0415
I-68	0,0222
I-69	0,0286
I-70	1,155
I-71	0,0217
I-73	0,0429
I-74	0,0518
I-75	0,0546
I-76	0,0449
I-77	0,0327
I-78	0,0334
I-79	0,0347
I-80	0,0206
I-81	0,019
I-82	0,0255
I-83	0,0664
I-84	0,0441
I-85	0,0423
I-86	0,6161
I-87	0,0187
I-88	0,0738
I-89	0,0527
I-90	0,3649
I-91	0,3879
I-92	0,9325
I-93	0,0641
I-94	0,0333
I-95	0,0271
I-96	0,0317
I-97	0,0858

**045696**

I-98	0,0296
I-99	0,1258
I-100	0,0392
I-101	0,1332
I-102	0,3833
I-103	0,049
I-104	0,581
I-105	0,0312
I-106	0,5819
I-107	0,0231
I-108	0,3137
I-109	0,0321
I-110	0,021
I-111	0,0218
I-112	0,0151
I-113	1,002
I-114	0,0202
I-115	0,024
I-116	0,0234
I-117	0,0316
I-118	0,0276
I-119	0,0598
I-120	0,0296
I-121	12,4
I-122	12,3
I-123	0,0357
I-124	0,0935
I-125	0,0262
I-126	0,0246
I-127	0,0296
I-128	0,0197
I-129	0,0352

045696

I-130	0,0308
I-131	0,4455
I-132	0,0305
I-133	0,1727
I-134	0,0528
I-135	0,1107
I-136	0,0267
I-137	0,0236
I-138	0,0769
I-139	0,0212
I-140	0,1244
I-141	0,4141
I-142	0,0242
I-143	0,0279
I-144	0,022
I-145	0,0275
I-146	0,0173
I-147	0,0173
I-148	0,0337
I-149	0,0396
I-150	0,0447
I-151	0,0554
I-152	0,0103
I-153	0,0326
I-154	0,0267
I-155	0,0246
I-156	0,0273
I-157	0,0316
I-158	0,0147
I-159	0,0175
I-160	0,0253
I-161	0,0362

045696

I-162	0,0544
I-163	0,5086
I-164	0,0717
I-165	0,0112
I-166	HO
I-167	0,0175
I-168	HO
I-169	HO
I-170	HO
I-171	HO
I-172	HO
I-173	HO
I-174	HO
I-175	0,0278
I-190	0,0145
I-191	0,0197
I-206	0,0556
I-207	0,0279
I-208	0,0172
I-209	0,1064
I-193	0,0553
I-194	0,0186
I-195	0,0153
I-210	0,0286
I-196	HO
I-197	HO
I-203	0,0234
I-198	HO
I-211	HO
I-199	HO
I-200	HO
I-212	0,1535

I-213	0,0352
I-214	0,0762
I-215	0,0321
I-216	0,0188
I-217	0,0239
I-218	0,0245
I-219	0,0284
I-220	0,0355
I-221	0,0397
I-222	0,0166
I-223	0,1411
I-224	0,3124
I-225	0,0227
I-226	0,033
I-235	0,0621
I-236	0,0559
I-237	0,0431
I-239	0,0434
I-240	0,2653
I-241	0,0501
II-16	0,0452
II-17	0,5184
II-18	0,0518
II-19	0,0349
II-20	0,0403
II-21	0,0409
II-22	0,3104
II-23	1,277
II-24	0,0563
II-25	0,2258
II-26	0,193
II-27	0,0279
II-28	0,0161
II-31	0,0363
II-32	0,0505
II-33	0,1006
II-35	0,0275
II-36	0,0389
II-39	0,023

Пример 32.

В данном примере клетки U937 и L929 подвергали воздействию соединений по настоящему изобретению и проводили анализ некроптоза клеток для оценки активности соединений против RIP1 человека и RIP1 мыши.

Клетки U937 и L929 получали из Американской коллекции типовых культур (Манасса, Вирджиния, США). Обе клетки поддерживали в логарифмической фазе роста в полной среде RPMI 1640 (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (Sigma, Сент-Луис, Миссури, США) при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 ч в 100 мкл/лунка среды по 10 тыс. клеток/лунка в 96-луночных планшетах Costar с черным прозрачным дном (Fisher Scientific, Хэмптон, Нью-Хэмпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа в 50 мкл/лунку среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, Базель, Швейцария) при 50 тыс. клеток/лунку. Среду клеток L929 удаляли из 96-луночных планшетов и заменяли на 50 мкл/лунка новой среды, содержащей 40 мкМ zVAD-fmk. Каждое соединение по настоящему изобретению, оцененное в данном примере, серийно разбавляли в ДМСО от 2,5 мМ в 4-кратных разведениях, а затем разбавляли 1:125 в полной среде. Затем 50

мкл/лунка к клеткам в планшетах добавляли 2 л/лунка соединения. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 ч при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> и до добавления 10 мкл/лунка 11x TNF $\alpha$  (Peprotech, Роки-Хилл, Нью-Джерси, США) для получения конечной концентрации 2 нг/мл TNF $\alpha$ . Относительное количество клеток некроптоза определяли по люминесценции с использованием люцинометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, Уолтем, Массачусетс, США) и реагента для анализа люминесцентной жизнеспособности клеток CellTiter-Glo<sup>®</sup> (Promega, Мэдисон, Висконсин, США) добавленного в соответствии с инструкциями производителя через 18 ч стимуляции TNF $\alpha$  в 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Результаты данного примера приведены в табл. 2. Данный пример устанавливает, что варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, обладают неожиданно сильной активностью против RIP1 человека и RIP1 мыши, что позволяет оценить их в моделях заболевания на мышцах *in vivo*. Данные результаты подходят для определения безопасных и эффективных доз для человека.

Таблица 2

Соединение	L929-CTG- выделение, L929, TNF $\alpha$ +zVAD (IC <sub>50</sub> )	U937 Zvad TNF CTG выделение, U937, TNF $\alpha$ +zVAD (IC <sub>50</sub> )
I-1	2,356	0,0027
I-2	НО	0,0319
I-3	0,4278	0,0049
I-4	НО	0,0293
I-5	0,0188	0,0005
I-6	97,54	0,0438
I-7	1,959	0,0009
I-8	0,0092	0,0014
I-9	НО	0,3623
I-10	11,23	0,0079
I-11	14,1	0,0081
I-12	41,95	0,0053
I-13	НО	0,0138
I-14	5,878	0,0114
I-15	2,2	0,0048
I-16	5,669	0,0517
I-17	0,3683	0,0024
I-18	0,2797	0,0013
I-19	1,302	0,0027
I-20	53,37	0,0136
I-21	1,306	0,0025
I-22	3,383	0,0048
I-23	14,5	0,0067
I-24	4,608	0,0036
I-25	0,4895	0,0027

**045696**

I-26	0,6131	0,0044
I-27	HO	0,0697
I-28	0,6735	0,0054
I-29	0,0088	0,0023
I-30	0,0723	0,0036
I-31	HO	0,0337
I-32	17,74	0,0027
I-33	1,227	0,0015
I-34	9,592	0,0222
I-35	0,0178	0,0031
I-36	0,0014	0,0022
I-37	0,0002	0,001
I-38	0,0005	0,0036
I-39	0,0004	0,0027
I-40	0,0003	0,0023
I-41	0,0016	0,0052
I-42	0,0012	0,0033
I-43	0,0009	0,0038
I-44	0,0002	0,0011
I-45	0,0003	0,0014
I-46	0,0004	0,0012
I-47	0,0015	0,0046
I-48	0,0005	0,0016
I-49	0,0012	0,005
I-50	0,0003	0,0011
I-51	0,0005	0,0017
I-52	0,0003	0,0009
I-53	0,0005	0,0018
I-54	0,0003	0,0009
I-55	0,0006	0,002

045696

I-57	0,0009	0,003
I-58	0,0002	0,0008
I-59	0,0007	0,0019
I-60	0,0024	0,0048
I-61	0,0013	0,0034
I-62	0,0007	0,002
I-63	0,0003	0,001
I-64	0,0001	0,0005
I-65	0,0415	0,042
I-66	0,0949	0,1886
I-67	0,0085	0,0152
I-68	0,0003	0,0007
I-69	0,0009	0,0022
I-70	0,0195	0,1876
I-71	0,0002	0,0009
I-73	0,0027	0,0117
I-74	0,0002	0,0014
I-75	0,0014	0,0083
I-76	0,0024	0,0181
I-77	0,0003	0,0028
I-78	0,0009	0,0025
I-79	0,0008	0,0051
I-80	0,0007	0,0027
I-81	0,0012	0,0042
I-82	0,0003	0,0019
I-83	0,0001	0,001
I-84	0,0122	0,0563
I-85	0,0006	0,0033
I-86	0,0006	0,0041
I-87	0,0292	0,1385

045696

I-88	0,00009757	0,0007
I-89	0,0007	0,0045
I-90	0,0046	0,0091
I-91	0,0037	0,0198
I-92	0,4305	4,835
I-93	0,9207	3,238
I-94	0,0046	0,022
I-95	0,0005	0,0014
I-96	0,0008	0,0031
I-97	0,0009	0,0017
I-98	0,0368	0,0016
I-99	0,116	0,0013
I-100	0,2634	0,0083
I-101	0,6682	0,0363
I-102	0,3972	0,0273
I-103	0,0674	0,0015
I-104	1,818	0,2236
I-105	0,2537	0,0093
I-106	0,4806	0,0055
I-107	0,1614	0,0013
I-108	2,309	0,0088
I-109	0,0243	0,0004
I-110	0,0188	0,0004
I-111	0,0999	0,0031
I-112	0,0142	0,0011
I-113	2,34	0,0315
I-114	0,0904	0,0047
I-115	0,0491	0,0008
I-116	0,1356	0,0007
I-117	0,0112	0,0002

045696

I-118	0,083	0,001
I-119	4,054	0,0146
I-120	0,0615	0,0005
I-121	HO*	30,31
I-122	HO*	40,39
I-123	0,0535	0,0006
I-124	2,117	0,0887
I-125	0,1157	0,0098
I-126	0,0553	0,0035
I-127	0,0406	0,0003
I-128	0,0422	0,0006
I-129	0,0241	0,0007
I-130	0,0895	0,0015
I-131	0,0658	0,0037
I-132	4,603	0,0359
I-133	HO*	0,4924
I-134	0,6079	0,0274
I-135	2,63	0,2241
I-136	4,969	0,0152
I-137	0,3329	0,005
I-138	3,146	0,1223
I-139	0,5384	0,0077
I-140	0,1086	0,0046
I-141	0,1203	0,0022
I-142	0,0773	0,0014
I-143	0,1973	0,0035
I-144	0,1565	0,0012
I-145	3,049	0,0086
I-146	0,0183	0,0004
I-147	0,1537	0,0012

045696

I-148	0,3591	0,0052
I-149	11,57	0,03
I-150	HO*	0,0831
I-151	1,081	0,017
I-152	2,509	0,0391
I-153	1,238	0,0161
I-154	0,6564	0,0035
I-155	0,3127	0,0013
I-156	10,26	0,0554
I-157	5,161	0,0255
I-158	1,645	0,0095
I-159	16,07	0,021
I-160	0,0442	0,0009
I-161	5061	0,0455
I-162	HO*	1,656
I-163	HO*	3,317
I-164	0,0319	0,0007
I-165	0,0471	0,0009
I-166	0,0277	0,001
I-167	1,211	0,0053
I-168	0,103	0,0009
I-169	0,148	0,0022
I-170	1,835	0,0148
I-171	0,3943	0,0064
I-172	0,8495	0,0221
I-173	2,863	0,0485
I-174	16,52	0,4379
I-175	0,1072	0,009
I-190	0,0205	0,0006
I-191	0,0215	0,0003

## 045696

I-206	0,0415	0,0006
I-207	0,1158	0,0005
I-208	0,0975	0,0006
I-209	5001	0,0595
I-193	7,062	0,3612
I-194	0,0325	0,0006
I-195	0,2683	0,0011
I-210	0,4701	0,0042
I-196	0,201	0,0033
I-197	0,0706	0,0007
I-203	0,004	0,0004
I-198	0,0391	0,0009
I-211	0,0448	0,0011
I-212	0,2674	0,0043
I-213	0,0455	0,001
I-214	0,3515	0,004
I-215	0,0209	0,0003
I-216	0,0285	0,0005
I-217	0,5968	0,0005
I-218	0,0758	0,0026
I-219	0,0236	0,0006
I-220	1,921	0,0089
I-221	0,0722	0,0025
I-222	0,0625	0,0014
I-223	10,34	0,6274
I-224	0,2203	0,0015
I-225	0,0325	0,0005
I-226	1,773	0,017
I-235	1,071	0,0132
I-236	0,2583	0,0066
I-237	15,53	0,135
I-239	0,2178	0,0088
I-240	0,9435	0,0151
I-241	2,095	0,0626
II-16	2,122	0,0034
II-17	HO	1,492
II-18	6,638	0,2864
II-19	2,894	0,0555
II-20	14,62	0,0316
II-21	3,442	0,0143
II-22	55,98	0,5803
II-23	HO	0,5449
II-24	7,912	0,0166
II-25	0,2023	0,0024
II-26	HO	0,5101
II-27	10,45	0,0633
II-28	2,22	0,0083
II-31	0,6543	0,008
II-32	0,0574	0,0021
II-33	0,0331	0,0018
II-35	0,1643	0,0007
II-36	0,1316	0,0016
II-39	1,348	0,0018

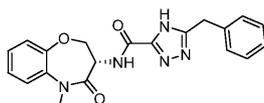
\* НО означает, что активность не обнаружена или что кривая ингибирования показывает артефакты. Это значение не обязательно указывает на неактивное соединение, но указывает на то, что по какой-то причине эксперимент не дал данных. Например, нерастворимое соединение или другой экспериментальный артефакт может привести к значению "НО".

Пример 33.

В данном примере для оценки способности раскрытых в данном документе соединений ингибировать гипотермию, индуцированную TNF-альфа, использовали модельный анализ острой гипотермии на мышах.

Самок мышей C57BL/6 случайным образом группируют и взвешивают в день - 1. В день исследования (день 0) мышам через желудочный зонд вводили носитель или испытуемый препарат. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых агентов каждой мыши вводят внутривенно (IP) инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ , 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряют в 0 ч (до внутривенных инъекций) и каждый час с помощью устройства для измерения температуры ректальным зондом. Через три (3) часа после внутривенных инъекций TNF- $\alpha$  и zVAD/FMK мышей подвергают эвтаназии путем удущения CO<sub>2</sub> и собирают кровь посредством пункции сердца. Сыворотку и плазму собирают для определения уровней цитокинов и соединений, соответственно. Отдельные группы мышей (мышь-спутники) включены для определения уровня соединения в плазме во время введения TNF $\alpha$ /zVAD-FMK.

(S)-5-Бензил-N-(5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (WO 2014/125444), имеющий структуру, проиллюстрированную ниже, использовали в качестве сравнительного соединения и исследовали с использованием аналогичного протокола, как описано в WO 2014/125444. Данное сравнительное соединение показало 93%-е ингибирование в дозе 30 мг/кг в соответствии с WO 2014/125444; однако в руках изобретателей соединение ингибировало только на 70% при 30 мг/кг. Для сравнения, соединение 1-30 по настоящему изобретению достигло более чем 85%-е ингибирование при дозе всего 5 мг/кг с использованием аналогичного протокола анализа, описанного выше.



#### Сравнительное соединение

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение, соединения или их композиции для преодоления гематоэнцефалического барьера. Раскрытые варианты соединения и композиции демонстрируют достаточное проникновение в головной мозг в качестве потенциального терапевтического средства при неврологических заболеваниях. Проникновение в мозг можно оценить, оценив отношение свободного мозга к плазме (Bu/Pu), измеренное в фармакокинетических исследованиях *in vivo* на грызунах. Другие способы оценки проникновения в мозг известны специалистам в данной области техники. См., например, Liu, X. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008.

В приведенной ниже табл. 3 представлены дополнительные биологические данные для репрезентативных соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Таблица 3

СОЕДИНЕНИЕ	ПЛАЗМА				ГОЛОВНОЙ МОЗГ	
	Cl	T1/2	Vss	ППК <sub>0-6</sub>	ППК <sub>0-6</sub>	Отношение (Мозг/плазма)
I-180	151,0	2,3	16,4	103	251	2,44
I-127	94,8	2,1	9,2	164	160	0,98
I-181	16,4	1,1	1,0	1000	456	0,46
I-182	57,7	1,4	5,2	280	157	0,56
I-183	40,7	3,0	5,5	361	326	0,90
I-184	19,0	2,4	2,6	783	731	0,93
I-137	40,6	1,3	4,0	396	-	-
I-139	16,9	2,6	2,7	856	1100	1,29
I-185	11,7	2,7	2,6	1140	418	0,37
I-155	64,4	2,3	11,9	220	373	1,70

Ввиду множества возможных вариантов осуществления, к которым могут быть применены принципы настоящего раскрытия, следует признать, что проиллюстрированные варианты осуществления являются только предпочтительными примерами и не должны рассматриваться как ограничивающие. Скорее, объем настоящего раскрытия определяется следующей формулой изобретения. Поэтому мы заявляем, что все, что входит в объем и дух этих пунктов формулы изобретения, является нашим изобретением.



сазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-128: (S)-N-(7-((3-метоксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-129: (S)-N-(7-((3-фтороксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-130: (S)-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил(3-морфолинопропил)карбамата;

I-131: (S)-N-(7-((4-гидрокси-1-(4-феноксипиколиноил)пиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-132: (S)-N-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-133: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-134: (S)-N-(7-((1-ацетил-4-гидроксипиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторфенокси)пиколинамида;

I-135: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-136: (S)-N-(7-((3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-137: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-138: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(5-метил-7-(5-(метиламино)-3-метилпент-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-139: (S)-N-(7-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-140: (S)-N-(7-(3,3-диметил-4-морфолинобут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-141: трет-бутил-((S)-1-((2,2-диметил-4-((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил)окси)-1-оксопропан-2-ил)-1,2-азанкарбоксилата;

I-142: 2,2-диметил-4-((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил-L-аланината;

I-143: (S)-N-(7-(3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-144: (S)-4-((2,2-диметил-4-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;

I-145: (2R,3R)-2,3-диацетокси-4-((2,2-диметил-4-((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;

I-146: (S)-N-(7-(3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-147: (R)-4-((3-((5-метил-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;

I-148: (S)-4-(4-фторфенокси)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-149: (S)-N-(7-((3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-150: (S)-N-(7-((7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-151: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-152: (S)-4-циклобутокси-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-153: (S)-4-циклобутокси-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-154: (S)-N-(7-((3-метоксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-155: (S)-N-(7-((3-метокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-156: (S)-4-(циклопентилокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-157: (S)-4-(циклопентилокси)-N-(7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

I-158: (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетра-

гидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида:

I-159: метил-(S)-3-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропиолата;

I-160: 3-(((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-валината;

I-161: (S)-3-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)пропиоловой кислоты;

I-162: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-метоксипиколинамида;

I-163: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-метоксипиколинамида;

I-164: 3-(((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-валинатной соли бензолсульфоновой кислоты;

I-165: (S)-4-((3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты трис-соли;

I-166: (S)-N-(7-((3-фтор-1-изопропилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-167: (S)-N-(7-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида гидрохлорида;

I-168: (S)-N-(7-((3-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-169: (S)-N-(7-((1-(циклопропилметил)-3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-170: (S)-4-((4-(3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил)окси)-4-оксобутановой кислоты;

I-171: 4-(((S)-3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил-L-аланината;

I-172: 4-(((S)-3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил-L-валината;

I-173: (S)-2,2-диметил-4-(5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)бут-3-ин-1-илдигидрофосфата;

I-174: (S)-4-(3-(4-(4-фторфенокси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-илдигидрофосфата.

I-175: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-177: (S)-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида

I-178: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-179: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-180: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-((3-метилоксетан-3-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-181: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-182: (S)-1-бензил-4-фтор-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамид;

I-183: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-184: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-190: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(фенокси-d5)пиколинамида;

I-191: (S)-N-(7-((1-ацетил-3-фторазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-192: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамида;

I-193: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамида;

I-194: 3-(((S)-5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-ил-L-аланинатной соли трифторуксусной кислоты;

I-195: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-изопропилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагид-

робензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-196: (S)-N-(7-((1-(циклопропилметил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-197: (S)-N-(7-((1-ацетил-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-198: (S)-N-(7-((1-(этилкарбамоил)-3-гидроксиазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-199: (S)-3-((5-метил-4-оксо-3-(4-феноксипиколинамидо)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)оксетан-3-илэтилкарбамата;

I-200: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-неопентилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-203: (S)-N-(5-метил-7-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-204: (S)-N-(7-(3-(бутиламино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-205: (S)-N-(7-(3-((4-фторбензил)амино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-206: (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-морфолинобут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-207: (S)-N-(7-((4-гидрокси-1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-208: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1-оксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-209: (S)-N-(7-((3-гидрокси-1,1-диоксидотиетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-210: (S)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(пирролидин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-211: (S)-N-(7-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

I-212: (S)-4-бензил-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-213: (S)-4-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-214: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиридин-3-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-215: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиридин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-216: (S)-4-бензил-N-(7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-217: (S)-4-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-218: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-219: (S)-4-бензил-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-220: (S)-4-бензил-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-221: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-222: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-223: (S)-3-(4-фторбензил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-224: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((2-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-225: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(7-((6-гидрокси-2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-226: (S)-N-(7-(3-амино-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фторбензил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-227: (S)-4-(4-фторбензил)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-228: (S)-4-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-

пиразол-1-карбоксамида;

I-229: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-230: (S)-4-бензил-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-231: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-3-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-232: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(4-фторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-233: (S)-5-бензил-N-(7-((3-гидроксиэтидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

I-234: (S)-5-бензил-N-(7-((3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида;

I-235: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

I-236: (S)-5-бензил-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамида;

I-237: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-238: (S)-4-(2,4-дифторбензил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-239: (S)-4-(2,4-дифторбензил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамида;

I-240: трет-бутил-(S)-4-(3-(4-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)-2,2-диметилбут-3-ин-1-ил)карбамата;

I-241: (S)-N-(7-(4-амино-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-1-карбоксамида гидрохлорида;

II-16: (S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(пиридин-2-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-17: (S)-4-(4-цианофенокси)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

II-18: (S)-4-(4-цианофенокси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

II-19: (S)-4-(4-цианофенокси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

II-20: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-фенилпиколинамида;

II-21: (S)-4-(3-цианофенокси)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамида;

II-22: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)пиколинамида;

II-23: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(3-метоксифенил)пиколинамида;

II-24: (S)-N-(7-(3-амино-3-оксопропил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-25: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-26: (S)-N-(5-метил-4-оксо-8-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-27: (S)-N-(5-метил-7-(9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-28: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-31: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-(8-окса-2-азаспиро[4.5]декан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-32: (S)-N-(7-(3-метокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-33: (S)-N-(7-((6-цианопиридин-2-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

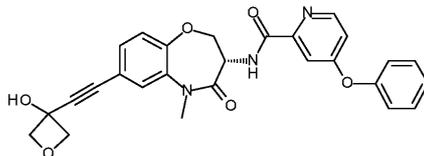
II-35: (S)-N-(7-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида;

II-36: (S)-N-(7-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]ок-

сазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида или

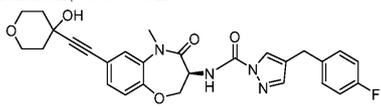
II-39: N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(пирролидин-2-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-феноксипиколинамида.

2. Соединение по п.1, представляющее собой



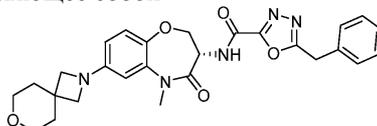
или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1, а также вспомогательное вещество, терапевтическое средство или их комбинации.

6. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 для лечения заболевания у субъекта, при этом у субъекта имеется или подозревается наличие или развитие заболевания, вовлекающего киназу рецептор-взаимодействующего протеина-1 (RIP1).

7. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 для лечения заболевания, включающего воспаление и/или некроптоз.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что заболевание представляет собой воспалительное или иммунорегуляторное расстройство.

9. Применение по п.7, отличающееся тем, что заболевание представляет собой старческое расстройство.

10. Применение по п.7, отличающееся тем, что заболевание выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета I типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, рассеянного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, пыльцевой аллергии, обратимой обструктивной болезни дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, внутренней астмы, наружной астмы, пылевой астмы, хронической или застарелой астмы, астмы на поздней стадии и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, болезни Бехтерева, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергических заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, атаксии Фридрейха, болезни с тельцами Леви, диабетической невропатии, полиглутаминовых (polyQ) заболеваний, болезни Фара, болезни Менке, болезни Вильсона, прионного расстройства, деструктивных заболеваний костей, предпочтительно заболевания резорбции кости, связанного с множественной миеломой заболеваний костей; доброкачественной опухоли, пролиферативных заболеваний, воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний кожи, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, многоформного эритемного дерматита, линейного IgA-буллезного дерматита, цементного дерматита, гингивита, пародонтита, поражения десен, альвеолярной кости, костной субстанции сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротического отека, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, ожирения, эозинофильного фасцита, акне, очаговой алопеции, алопеции по мужскому типу, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, конической роговицы, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, глазной пузырчатки, язвы Муруна, склерита, синдрома Фогта-Коянаги-Харады, гематологических нарушений, гематологических злокачественных новообразований, лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, ABC диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДВККЛ), макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной мно-

жественной миеломы, лейкемии, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), ДВККЛ, хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы, миелодиспластических синдромов (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмоцитомы, внутрисосудистой крупноклеточной В-клеточной лимфомы, нарушений, обусловленных IL-1, нарушений, обусловленных MyD88, лекарственно-устойчивых злокачественных новообразований, предпочтительно ингибитор JAK-резистентные злокачественные новообразования и резистентные к ибрутинибу злокачественные новообразования, предпочтительно резистентные к ибрутинибу гематологические злокачественные новообразования, резистентный к ибрутинибу ХЛЛ и резистентная к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, предпочтительно ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиом, предпочтительно инфантильные гемангиомы; сепсиса, септического шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язвы желудка, некротизирующего энтероколита, поражения кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, синдрома связанной лихорадки, связанной с превращением интерлейкина-1, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, лизосомной болезни накопления, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, болезни накопления свободной сиаловой кислоты в раннем возрасте, дефицита ювенильной гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метахроматической лейкоцистозии, мукополисахаридозов, множественного дефицита сульфатазы, болезни Нимана-Пика, нейрональных цероидных липофуцинозов, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандхоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея-Сакса, болезни Вольмана, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Гентингтона, болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, связанной с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ ретинитом, предпочтительно ассоциированные нейрокогнитивные расстройства или деменция, фиброзных состояний, предпочтительно неалкогольный стеатогепатит, и сердечных состояний, предпочтительно реперфузия ишемии; аллергии, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронической обструктивной болезни легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции "трансплантат против хозяина", воспалительной реакции, индуцированной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, мышечной дегенерации, хакексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, заболевания  $\beta$ -клеток поджелудочной железы; заболеваний, характеризующихся массивной нейтрофильной инфильтрацией; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориазического артрита и других артритных состояний, церебральной малярии, хронического воспалительного заболевания легких, силикоза, легочного саркоидоза, фибромы легкого, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгии вследствие инфекции, образования келоидов, образования рубцовой ткани, лихорадки, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИД, ARC или злокачественных новообразований, герпеса; инсульта, инфаркта миокарда, артериосклероза, атеросклероза, синдрома аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемии при инсультных инфарктах, органной гипоксии, гиперплазии сосудов, реперфузионного поражения сердца и почек, ишемически-реперфузионного повреждения органов, возникающего при консервации, трансплантации или ишемической болезни, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, связанных с синдазой простагландин-эндопероксидазы-2, вульгарной пузырчатки, аутоиммунного/множественного миозита, дерматомиозита, вульгарной лейкодермы, фотоаллергической чувствительности, ишемии, реперфузионного повреждения, ишемии сердца, реперфузионного повреждения вследствие инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов Паркинсона плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного паралича, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферических невропатий, прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации, демиелинизирующих заболеваний, системного ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургии, острой почечной недостаточности (ОПП), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС, вызванного COVID-19, постинфекционных аутоиммунных заболеваний, ревматической лихорадки, постинфекционного гломерулонефрита, системного склероза,

нарушения мозгового кровообращения (CVA), хронической обструктивной болезни легких (COPD), синдрома дефицита NEMO (синдром дефицита гена основного модулятора F-каппа-B (также известный как IKK гамма или IKKG)), злокачественных новообразований паренхиматозных органов, лизосомных болезней накопления, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемии сетчатки/реперфузионного повреждения, реперфузионного повреждения почечной ишемии, катаракты, сидероза, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, отслойки сетчатки, старческой дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, вызванного летальным токсином сибирской язвы гибели клеток, индуцированной ЛПС, инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионарного энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионарного илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, дистрофии конуса-стержня, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светоиндуцированной токсичности, отека желтого пятна, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни BEST, вителлиформной болезни взрослых, паттерн-дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, нейропатий зрительного нерва, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемической нейропатии оптического нерва (предпочтительно передней ишемической нейропатии с артериальным или неартериальным поражением и задней ишемической нейропатии зрительного нерва), компрессионной оптической нейропатии невротии, инфильтративной оптической невротии, травматической оптической невротии, митохондриальной оптической невротии (предпочтительно оптической невротии Лебера), алиментарной оптической невротии, токсической оптической невротии и наследственной оптической невротии, доминантной оптической невротии, синдрома Бера, болезни Крейтцфельдта-Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатального повреждения головного мозга, субклинического повреждения головного мозга, повреждения спинного мозга, аноксически-ишемического повреждения головного мозга, церебральной ишемии, очаговой церебральной ишемии, глобальной церебральной ишемии и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного перитонеальным диализирующим раствором (PDF) и побочных эффектов, связанных с БП, гломерулярных заболеваний, тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, обструкции, поликистоза почек), очагового гломерулосклероза, иммунокомплексной нефропатии, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоцеллюлярного рака, рака поджелудочной железы, урологического рака, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, рака печени, рака надпочечников, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рака головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухолей головного мозга (предпочтительно, карциномы головного мозга, глиомы, анапластической олигодендроглиомы, мультиформной глиобластомы взрослых и анапластической астроцитомы взрослых), рака костей, саркомы мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеальных выпотов, злокачественных плевральных выпотов, мезотелиом, опухолей Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, карциномы желудка, карциномы яичников, рака прямой кишки, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака влагалища, рака шейки матки, рака яичка, рака мочеполового тракта, рака пищевода, рака гортани, рака кожи, рака кости, рака щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидного рака, крупноклеточного рака, немелкоклеточного рака легкого, лимфом, рака толстой кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитом, миксоидной карциномы, круглоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы пищевода, карциномы полости рта, рака вульвы, рака коры надпочечников, опухолей, продуцирующих АКТГ, и лейкемии, респираторных инфекционных вирусов, предпочтительно вирус гриппа, риновирус, вирус короны, вирус парагриппа, вирус РС, аденовирус, или реовирус), опоясывающего лишая, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериальных инфекционных заболеваний, предпочтительно *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, энтерогеморрагическая кишечная палочка, золотистый стафилококк, *MRS A*, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, ахондроплазии, остеохондроза, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекции печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного аноксией, В-вирусного гепатита, гепатита ни А/ни В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), токсичности ацетаминофена, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, печеночной недостаточности с поздним началом, "острой хронической" печеночной недостаточности, хронических заболеваний почек, повреждения почек/травма, повреждения почек/травмы, вызванной нефритом, повреждения/травмы почки, вызванной пересадкой

почки, повреждения/травмы почки, вызванной хирургическим вмешательством, повреждения/травмы почки, вызванной административным вмешательством прием нефротоксичных препаратов, усиления химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекции, ЦМВ-инфекции, СПИДа, рака, старческого слабоумия, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, старения, гипобаропатии, заболеваний, вызванных выбросом гистамина или лейкотриена-С<sub>4</sub>, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарствами или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного легочным кислородом или лекарствами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений, фиброзной дисплазии, костного метаболизма, остеолитической болезни костей, лечения посттравматических операций на костях, лечения после протезирования суставов, лечения после пластических операций на костях, лечения после стоматологических операций, лечения химиотерапией костей или лечения лучевой терапией костей, рака кости, хрупкой бляшки, расстройства, окклюзионного расстройства, стеноза, поражения коронарных артерий, поражения периферических артерий, артериальной окклюзии, формирования невризмы, формирования посттравматической аневризмы, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена-Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, Базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунной ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимото, тяжелой миастении, болезни холодовых и тепловых агглютининов, синдрома Эвана, гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.

11. Применение по п.7, отличающееся тем, что заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

12. Применение по п.7, отличающееся тем, что заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит.

13. Применение по п.7, отличающееся тем, что заболевание представляет собой болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз или рассеянный склероз.

