

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390889** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.07.14

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/551* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.15

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Sppl2a**

---

(31) 63/079,604

(32) 2020.09.17

(33) US

(86) PCT/IB2021/058398

(87) WO 2022/058902 2022.03.24

(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Брэндл Трикси, Эрхардт Клаус  
(CH), Эппле Роберт (US), Маркерт  
Кристиан, Риголье Паскаль,  
Велцицки Юрай (CH)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям, содержащим diazepinonovyy fragment, который является эффективным при ингибировании Sppl2a (пептидаза сигнального пептида, подобная протеазе 2a), к фармацевтическим композициям, содержащим такие ингибиторы, и к способам применения таких ингибиторов и композиций.

---

**A1**

**202390889**

**202390889**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577510EA/022

### СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Sppl2a

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к трициклическим соединениям, содержащим диазепиноновый фрагмент, который является эффективным при ингибировании пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a), к фармацевтическим композициям, содержащим такие ингибиторы, к способу синтеза указанных новых производных и к способам применения таких ингибиторов и композиций.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белок Sppl2a, очевидно, играет роль во врожденном и адаптивном иммунитете путем расщепления различных трансмембранных заякоренных белков и тем самым влияет на функцию множества иммунных клеток.

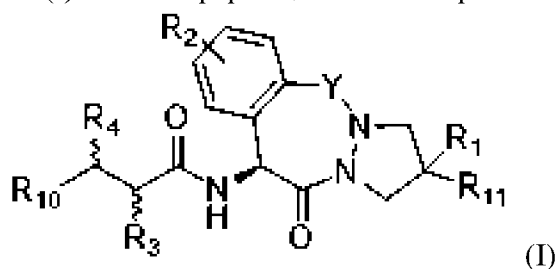
Первоначально Sppl2a была описана как протеаза, расщепляющая трансмембранную часть TNF- $\alpha$  и тем самым контролирующая высвобождение IL-12 из дендритных клеток. Недавние наблюдения показывают, что Sppl2a может быть вовлечен в обработку CD74, также известного как инвариантная цепь, важного медиатора презентации антигена через молекулы класса II, который позволяет дифференцировать чужеродные антигены от собственных антигенов. Многие аутоиммунные заболевания могут развиваться, если иммунная система теряет способность отличать «свое» от «не своего». В недавней публикации D. Beisner et al. «The intramembrane protease Sppl2a is required for B cell and DC development and survival via cleavage of the invariant chain», J. Exp. Med. 210, pp 23-39, 2013) описано, что CD74 расщепляется при помощи Sppl2a. Ингибирование такого процесса у мышей может привести к значительному снижению количества зрелых В-клеток и миелоидных дендритных клеток. Научная литература также свидетельствует о том, что ингибирование Sppl2a приводит к накоплению N-концевого фрагмента CD74 (p8) во внутриклеточных компартментах, тем самым вызывая гибель В-клеток и миелоидных дендритных клеток. Хотя молекулярные подробности обработки Sppl2a и исчезновения В-клеток/миелоидных дендритных клеток еще плохо изучены, накопление необработанного CD74, очевидно, ухудшает зависимый от Т-клеток ответ антител у мышей. Ингибирование этой протеазы может быть актуальным для подавления вредных, неконтролируемых иммунных реакций, например, при патологических состояниях, при которых аутоиммунные антитела могут иметь решающее значение для аутоиммунных заболеваний. Ингибирование Sppl2a может также влиять на пролиферацию В-клеточных лимфом, которая, очевидно, связана с экспрессией высоких уровней CD74.

Таким образом, сильные и в целом селективные ингибиторы Sppl2a могут представлять собой новый и привлекательный механистический путь для лечения заболеваний и/или состояний, особенно иммунной системы.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение, таким образом, относится к соединению

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



где:

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C=O;

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C=O;

R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой H или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил;

R<sub>10</sub> представляет собой -NHC(=O)R<sub>5</sub>, -C(=O)NHR<sub>5</sub> или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где бициклический гетероарил является незамещенным или бициклический гетероарил замещен одним или более из R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-NHC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила

-NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

-C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

$C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;  
 фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;  
 фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями,  
 необязательно выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо,  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила или  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ циклоалкила;

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, 4-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкенила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, или 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо; и

9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, 4-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкенила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, циано и галогена;

$R_{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген;

или

$R_1$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

Как используется в настоящем описании, волнистая линия в соединении формулы (I), которая характеризует химическую связь, ведущую к заместителю  $R_4$ , означает два (2) стереохимических варианта. В одном варианте осуществления стереохимия атома углерода, к которому  $R_4$  был присоединен, представляет собой (S), в другом варианте осуществления указанная стереохимия представляет собой (R) или в еще одном варианте осуществления представляет собой их смесь.

Как используется в настоящем описании, волнистая линия в соединении формулы (I), которая характеризует химическую связь, ведущую к заместителю  $R_3$ , означает два (2) стереохимических варианта. В одном варианте осуществления стереохимия атома углерода, к которому  $R_3$  был присоединен, представляет собой (S), в другом варианте осуществления указанная стереохимия представляет собой (R) или в еще одном варианте осуществления представляет собой их смесь.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по



настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, опосредованного активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Spp12a), при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, опосредованного активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Spp12a), при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, и где аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит, системный склероз, множественный склероз (MS), аутоиммунный гепатит, увеит, пузырчатку обыкновенную, листовидную пузырчатку, миастению гравис, болезнь Хашимото, тромбоцитопеническую пурпуру, миокардит, атопический дерматит, синдром Гудпасчера или диабет I типа.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, и где аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит, системный склероз, множественный склероз (MS), аутоиммунный гепатит, увеит, пузырчатку обыкновенную, листовидную пузырчатку, миастению гравис,

болезнь Хашимото, тромбоцитопеническую пурпуру, миокардит, атопический дерматит, синдром Гудпасчера или диабет I типа.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли перед трансплантацией. В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли перед трансплантацией. В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с или опосредованного активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания, где аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит, системный склероз, множественный склероз (MS), аутоиммунный гепатит, увеит, пузырчатку обыкновенную, листовидную пузырчатку, миастению гравис, болезнь Хашимото, тромбоцитопеническую пурпуру, миокардит, атопический дерматит, синдром Гудпасчера или диабет I типа.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения или профилактики болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD). В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при лечении заболевания или расстройства, ассоциированного с или опосредованного активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при лечении аутоиммунного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при лечении аутоиммунного заболевания, где аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит, системный склероз, множественный склероз (MS), аутоиммунный гепатит, увеит, пузырчатку обыкновенную, листовидную пузырчатку, миастению гравис, болезнь Хашимото, тромбоцитопеническую пурпуру, миокардит, атопический дерматит, синдром Гудпасчера или диабет I типа.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли при лечении или профилактике болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD). В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой

хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройства, ассоциированного с или опосредованного активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении аутоиммунного заболевания.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении аутоиммунного заболевания, где аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, системную красную волчанку (SLE), ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит, системный склероз, множественный склероз (MS), аутоиммунный гепатит, увеит, пузырчатку обыкновенную, листовидную пузырчатку, миастению гравис, болезнь Хашимото, тромбоцитопеническую пурпуру, миокардит, атопический дерматит, синдром Гудпасчера или диабет I типа.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении или профилактике болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD). В определенных вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина», в то время как в других вариантах осуществления болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### Определения

Термин «алкил», используемый в данном документе, относится к полностью насыщенному углеводороду с разветвленной или неразветвленной цепью, что содержит до 20 атомов углерода. В определенных вариантах осуществления алкильная группа представляет собой «C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>алкил» или «C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил», где термины «C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил», «C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>алкил» и «C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкил», используемые в данном документе, относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере 1 и как максимум 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, соответственно. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, *n*-гептил, *n*-октил, *n*-нонил и *n*-децил.

Термин «алкокси», используемый в данном документе, относится к -О-алкилу или -алкил-О-, где «алкил» определен в данном описании. В определенных вариантах осуществления алкоксигруппа представляет собой «C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкокси», «C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси», «C<sub>1</sub>-

С<sub>4</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>9</sub>алкокси» или «С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкокси», где термины «С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси», «С<sub>1</sub>-С<sub>9</sub>алкокси» и «С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкокси», используемые в данном документе, относятся к -О-С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>5</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>7</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкилу, -О-С<sub>1</sub>-С<sub>9</sub>алкилу или -О-С<sub>1</sub>-С<sub>10</sub>алкилу, соответственно. Неограничивающие примеры «алкокси» групп включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси, изопентокси, гексокси, гептокси, октокси, нонокси и декокси.

Термин «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкил», используемый в данном документе, относится к полностью насыщенному, моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 8 атомов углерода в качестве кольцевых членов. Неограничивающие примеры таких «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкильных» групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В определенных вариантах осуществления термин «С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкил», используемый в данном документе, относится к полностью насыщенному, моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 6 атомов углерода в качестве кольцевых членов. Неограничивающие примеры таких «С<sub>3</sub>-С<sub>8</sub>циклоалкильных» групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «3-6-членное карбоциклическое кольцо», используемый в данном документе, относится к 3-6-членному, насыщенному или частично насыщенному углеводородному кольцу. Неограничивающие примеры таких групп карбоциклического кольца включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

Термин «С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкенил», используемый в данном документе, относится к частично насыщенному (но не ароматической), моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от 3 до 6 атомов углерода в качестве кольцевых членов.

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилфенил», используемый в данном документе, относится к С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилу, как определено выше, который замещен фенильной группой. Неограничивающим примером С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилфенила является бензил.

Термин «галогеналкил», используемый в данном документе, относится к алкильной группе, как определено в данном описании, где по меньшей мере один из атомов водорода алкила заменен галогеновой группой (как определено в данном описании). Галогеналкил может быть моногалогеналкилом, дигалогеналкилом, тригалогеналкилом или полигалогеналкилом, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию различных галогеновых групп в алкиле. Как правило, полигалогеналкил содержит до 6, или 4, или 3, или 2 галогеновые группы. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил,

трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена, например, трифторметил. Предпочтительные галогеналкильные группы, если не отмечено иное, включают монофтор-, дифтор- и трифторзамещенные метильные и этильные группы, например,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHF}_2$  и  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ .

Термин « $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил», используемый в данном документе, относится к соответствующему « $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкилу», как определено в данном документе, где по меньшей мере один из атомов водорода « $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила» заменен галогеновой группой (как определено в данном документе).  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильными группами могут быть моно $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил, где такие  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильные группы содержат один йод, один бром, один хлор или один фтор. Кроме того,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильные группы могут быть ди $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкилом, где такие  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильные группы могут содержать два атома галогена, независимо выбранные из йода, брома, хлора или фтора. Более того,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильные группы могут быть поли $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкилом, где такие  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильные группы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию двух или более различных атомов галогена. Таким поли $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкилом может быть пергало $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкил, где все атомы водорода соответствующего  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкила были заменены атомами галогена и атомы галогена могут быть одинаковыми или комбинацией различных атомов галогена. Неограничивающие примеры « $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галогеналкильных» групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, фторэтил, дифторэтил, трифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил.

Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе, относится к группе -O-галогеналкила, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы алкокси заменен группой галогена (как определено в данном описании). Галогеналкокси может быть моногалогеналкокси, дигалогеналкокси, тригалогеналкокси или полигалогеналкокси, включая пергалогеналкокси. Моногалогеналкокси может содержать один йод, бром, хлор или фтор в алкильной группе. Дигалогеналкокси- и полигалогеналкоксигруппы могут содержать два или более одинаковых атома галогена или комбинацию различных галогеновых групп в алкиле. Как правило, полигалогеналкокси содержит до 6, или 4, или 3, или 2 галогеновые группы. Неограничивающие примеры галогеналкокси включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, пентафторэтокси, гептафторпропокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, дифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси. Пергалогеналкокси относится к алкокси, в котором все атомы водорода заменены атомами галогена, например, трифторметокси. Предпочтительные галогеналкоксигруппы, если не отмечено иное,

включают монофтор-, дифтор- и трифторзамещенные метокси- и этоксигруппы, например,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$  и  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

Термин «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси», используемый в данном документе, относится к группе  $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ галогеналкила, где по меньшей мере один из атомов водорода «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила» «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси» заменен галогеновой группой (как определено в данном документе). С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкоксигруппы могут быть моноС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси, где такие С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкоксигруппы содержат один йод, один бром, один хлор или один фтор. Кроме того, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкоксигруппы могут быть диС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси, где такие С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкоксигруппы могут содержать два атома галогена, независимо выбранные из йода, брома, хлора или фтора. Более того, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкоксигруппы могут быть полиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси, где такие С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкоксигруппы могут содержать два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию двух или более различных атомов галогена. Таким полиС<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси может быть пергалос<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси, где все атомы водорода соответствующего С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси были заменены атомами галогена и атомы галогена могут быть одинаковыми или комбинацией различных атомов галогена. Неограничивающие примеры «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкокси» групп включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси, пентафторэтокси, гептафторпропокси, дифторхлорметокси, дихлорфторметокси, фторэтокси, дифторэтокси, трифторэтокси, дифторпропокси, дихлорэтокси и дихлорпропокси.

Термины «галоген» или «гало», используемые в данном документе, относятся к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

Термин «гетероатомы» или «гетеро атомы», используемые в данном документе, относятся к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S).

Термин «гетероарил», используемый в данном документе, относится к ароматической кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов. Гетероарильные группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать различные гетероатомы. Гетероарильные группы могут быть моноциклическими кольцевыми системами или конденсированными бициклическими кольцевыми системами. Моноциклические гетероарильные кольца содержат от 5 до 6 кольцевых атомов. Бициклические гетероарильные кольца содержат от 7 до 12 атомов-членов кольца. Бициклические гетероарильные кольца включают те кольцевые системы, в которых гетероарильное кольцо конденсировано с фенильным кольцом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают бензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотриазолил, бензимидазолил, циннолинил, фуразанил, фурил, имидазолил, индолил, индолизинил, индазолил, изоиндолил, изохинолинил, изоксазолил, изотриазолил, оксазолил, оксаиндолил, оксадиазолил (включая 1,3,4-оксадиазолил и 1,2,4-оксадиазолил), пуринил, пиразолил, пирролил, фталазинил, пиридинил (включая 2-, 3- и 4-пиридинил), пиридазинил, пиразинил, пиримидинил, хиноксалинил, хинолинил, хиназолинил,

тетразинил, тетразолил, тетразоло[1,5-а]пиридинил, триазолил, тиадиазолил (включая 1,3,4-тиадиазолил), тиенил, триазинил и триазолил.

Термин «5-членный гетероарил», используемый в данном документе, относится к ароматической, 5-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S. Неограничивающие примеры таких 5-членных гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают фурил, имидазолил, изоксазолил, изотриазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиадиазолил, триазолил, тиенил и триазолил. В определенных вариантах осуществления «5-членный гетероарил», используемый в данном документе, относится к ароматической, 5-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S. Неограничивающие примеры таких 5-членных гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают фурил, имидазолил, изоксазолил, изотриазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиадиазолил, триазолил, тиенил и триазолил.

Термин «6-членный гетероарил», используемый в данном документе, относится к ароматической, 6-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S. Неограничивающие примеры таких 6-членных гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают пиридил, пиридазинил, пиразинил, пиримидинил и триазинил. В определенных вариантах осуществления термин «6-членный гетероарил», используемый в данном документе, относится к ароматической, 6-членной моноциклической кольцевой системе, содержащей 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S. Неограничивающие примеры таких 6-членных гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают пиридил, пиридазинил, пиразинил и пиримидинил.

Термин «9- или 10-членный бициклический гетероарил», используемый в данном документе, относится к 9- или 10-членной конденсированной, бициклической ароматической кольцевой системе, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S. Неограничивающие примеры таких бициклических гетероарильных групп, используемых в данном документе, включают индолил, хинолинил, изохинолинил, индазолил, пуринил, фталазинил, нафтиридинил, хиназолинил, циннолинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 1H-пиразоло[4,3-*d*]-оксазолил, имидазо[2,1-*b*] триазолил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил, бензоксазолил, бензимидазолил, имидазопиридинил и бензотриазолил. В определенных вариантах осуществления такая бициклическая гетероарильная группа представляет собой 1H-бензо[*d*]имидазолил или 1H-имидазо[4,5-*c*]пиридинил.

Термин «4-6-членный гетероцикл», используемый в данном документе, относится к 4-6-членному, насыщенному или частично насыщенному углеводородному



кольцу, содержащему от 1 до 2 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, NH, NR<sup>A</sup>, O или S, где R<sup>A</sup> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил. Гетероциклическая группа может быть присоединена к другой группе при атоме азота или углерода. Неограничивающие примеры 4-6-членных гетероциклоалкильных групп, как используется в данном описании, включают азетадинил, азетадин-1-ил, азетадин-2-ил, азетадин-3-ил, оксетанил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксетан-4-ил, тиетанил, тиетан-2-ил, тиетан-3-ил, тиетан-4-ил, пирролидинил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил, пирролидин-5-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил, тетрагидрофуран-5-ил, тетрагидротиенил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил, тетрагидротиен-5-ил, пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил, пиперидин-6-ил, тетрагидропиранил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил, тетрагидропиран-6-ил, тетрагидротиопиранил, тетрагидротиопиран-2-ил, тетрагидротиопиран-3-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, тетрагидротиопиран-5-ил, тетрагидротиопиран-6-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил, пиперазин-6-ил, морфолинил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил, морфолин-6-ил, тиоморфолинил, тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил, тиоморфолин-6-ил, оксатианил, оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил, оксатиан-6-ил, дитианил, дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил, дитиан-6-ил, диоксоланил, диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил, диоксолан-5-ил, тиоксанил, тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил, тиоксан-5-ил, дитиоланил, дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил, дитиолан-5-ил, пиразолидинил, пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил, пиразолидин-5-ил, 2-азабицикло[4.2.0]октанил, октагидро-1H-циклопента[b]пиридин и декагидрохинолин.

Термин «изомеры», используемый в данном документе, относится к различным соединениям, которые обладают одинаковой молекулярной формулой, но отличаются расположением и конфигурацией атомов. Также используемый в данном документе термин «оптический изомер» или «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения по настоящему изобретению и включает геометрические изомеры. Понятно, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру атома углерода. Термин «хиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством не накладываемости по отношению к своему партнеру по зеркальному отображению, в то время как термин «ахиральный» относится к молекулам, которые обладают свойством накладываемости по отношению к своему партнеру по зеркальному отображению. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отображения которых не могут

совмещаться друг с другом. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь. Термин используется для обозначения рацемической смеси там, где это необходимо. «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия на каждом хиральном атоме углерода может быть обозначена либо R, либо S. Расщепленные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращательного), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны линии D натрия. Определенные соединения, описанные в данном документе, содержат один или более асимметричных центров или осей и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель», используемый в данном описании, включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные агенты, противогрибковые средства), изотонические агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие, вспомогательные вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители и т. п. и их комбинации, как известно специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). За исключением случаев, когда любой традиционный носитель несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических или фармацевтических композициях.

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое вызовет биологический или медицинский ответ субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или улучшение симптомов, облегчение состояния, замедление или задержку прогрессирования заболевания, или предотвращение заболевания и т. п. В одном неограничивающем варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое, при введении субъекту, эффективно для (1) по меньшей мере частичного облегчения, ингибирования, предотвращения и/или улучшения состояния, расстройства или заболевания (i), опосредованного Sppl2a, или (ii) ассоциированного или опосредованного активностью Sppl2a, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) Sppl2a; или (2) снижения или ингибирования активности Sppl2a; или (3) снижения или ингибирования экспрессии Sppl2a. В другом неограничивающем варианте осуществления термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения по настоящему

изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду эффективно для по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности Sppl2a; или по меньшей мере частичного снижения или ингибирования экспрессии Sppl2a.

Термин «субъект», используемый в данном описании, может относиться к животному. Животным может быть млекопитающее. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и т. п. В определенных вариантах осуществления субъект является приматом. В других вариантах осуществления субъект является человеком.

Используемые в данном документе термины «ингибировать», «ингибирование» или «ингибирующий» относится к уменьшению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или к значительному снижению базовой активности биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин «лечить», «лечение» или «проведение лечения» какого-либо заболевания или расстройства относится в одном варианте осуществления к улучшению состояния заболевания или расстройства (т. е. замедлению или остановке или снижению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления «лечить», «лечение» или «проведение лечения» относится к облегчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая те, которые могут быть не различимы пациентом. В еще одном варианте осуществления «лечить», «лечение» или «проведение лечения» относится к модулированию заболевания или расстройства, либо физически (например, стабилизации заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизации физического параметра), либо и физически, и физиологически.

Используемый в данном документе термин «профилактика» относится к задержке начала или развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

При использовании в данном документе субъект «нуждается» в лечении, если такой субъект получит биологический, медицинский благоприятный эффект или улучшение качества жизни от такого лечения.

Используемый в данном документе термин формы единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения), следует толковать как охватывающие как единственное, так и множественное число, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту.

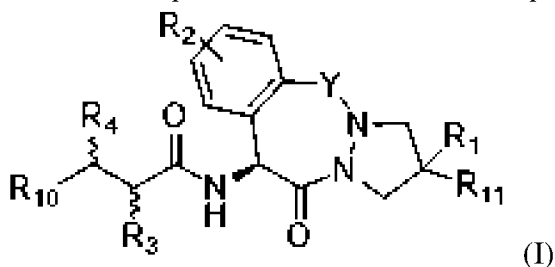
Если не отмечено иное, термины «соединение по настоящему изобретению», «соединения по настоящему изобретению», «соединение по данному изобретению» или «соединения по данному изобретению» относятся к соединению или соединениям формулы (I), формулы (II), формулы (III), формулы (IV) или их подформулам (таких как формула (IIA), формула (IIB), формула (IIC), формула (IID), формула (IIIA), формула

(ШВ), формула (ШС) и формула (ШД)) и приведенным в качестве примера соединениям и их солям, а также всем их стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры).

В данном документе описаны различные перечисленные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, установленные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими установленными признаками, чтобы обеспечить дополнительные варианты осуществления по настоящему изобретению.

#### Соединения по настоящему изобретению

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам,



где:

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C=O;

R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой H или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил;

R<sub>10</sub> представляет собой -NHC(=O)R<sub>5</sub>, -C(=O)NHR<sub>5</sub> или бициклическое 7-12-членное гетероарильное кольцо, содержащее от 2 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где бициклический гетероарил является незамещенным или бициклический гетероарил замещен одним или более из R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-NHC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

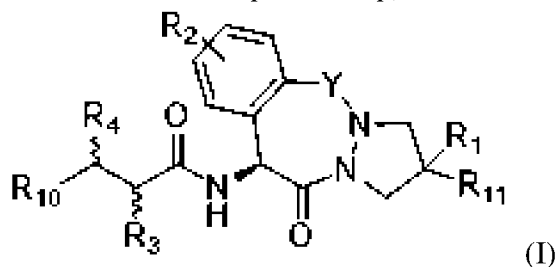
-NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

- C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;
- C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила
- NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;
- C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;
- фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;
- фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;
- 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероцикла, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, или 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо; и
- 9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероцикла, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;
- каждый R<sub>6</sub> независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, циано и галогена;
- R<sub>11</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген;
- или
- R<sub>1</sub> и R<sub>11</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

В данном документе описаны различные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению. Следует понимать, что признаки, установленные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими установленными признаками, чтобы обеспечить дополнительные варианты осуществления. Следующие перечисленные варианты осуществления являются репрезентативными для соединений формулы (I) настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически

приемлемая соль или стереоизомер,



где:

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C=O;

R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой H или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил;

R<sub>10</sub> представляет собой -NHC(=O)R<sub>5</sub>, -C(=O)NHR<sub>5</sub> или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где бициклический гетероарил является незамещенным или бициклический гетероарил замещен одним или более из R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-NHC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила

-NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

-C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила;

4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ циклоалкила;

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, 4-6-членного гетероциклила,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкенила и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, или 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо; и

9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, галогена,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, 4-6-членного гетероциклила,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила,  $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкенила и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси;

каждый  $\text{R}_6$  независимо выбран из  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, циано и галогена;

$\text{R}_{11}$  представляет собой H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или галоген;

или

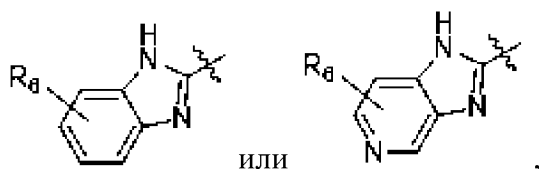
$\text{R}_1$  и  $\text{R}_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_5$ .

Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $\text{R}_{10}$  представляет собой  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_5$ .

Вариант осуществления 4. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $\text{R}_{10}$  представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где бициклический гетероарил является незамещенным или бициклический гетероарил замещен одним или более из  $\text{R}_6$ .

Вариант осуществления 5. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $\text{R}^{10}$  представляет собой



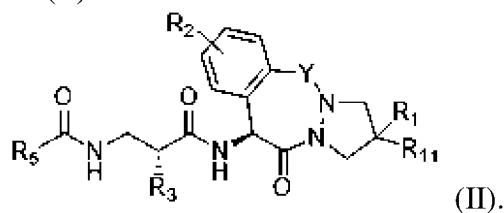
где  $R_6$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, циано или галоген.

Вариант осуществления 6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_4$  представляет собой H.

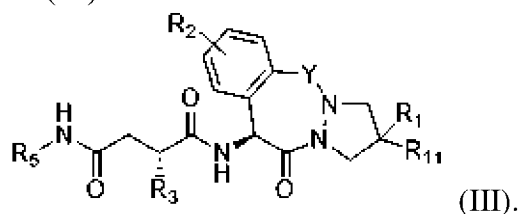
Вариант осуществления 7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

Вариант осуществления 8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_4$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилфенил.

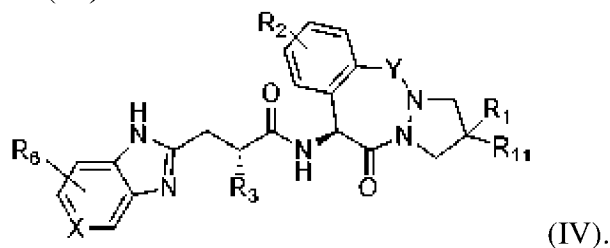
Вариант осуществления 9. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (II)



Вариант осуществления 10. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (III)



Вариант осуществления 11. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IV):



Вариант осуществления 12. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-



11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_1$  представляет собой H.

Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

Вариант осуществления 14. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_1$  представляет собой галоген.

Вариант осуществления 15. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_{11}$  представляет собой H.

Вариант осуществления 16. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

Вариант осуществления 17. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_{11}$  представляет собой галоген.

Вариант осуществления 18. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_1$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

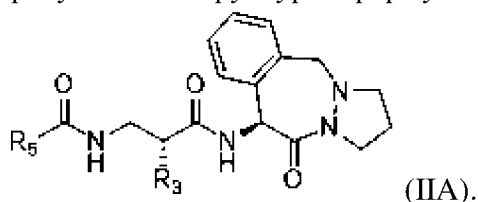
Вариант осуществления 19. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_1$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

Вариант осуществления 20. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_2$  представляет собой H.

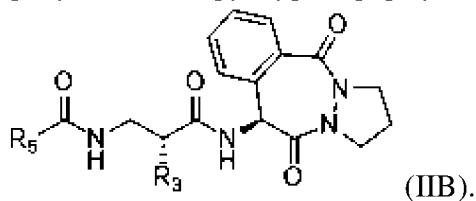
Вариант осуществления 21. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_2$  представляет собой галоген.

Вариант осуществления 22. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_2$  представляет собой F.

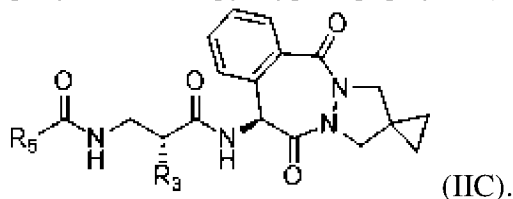
Вариант осуществления 23. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIA):



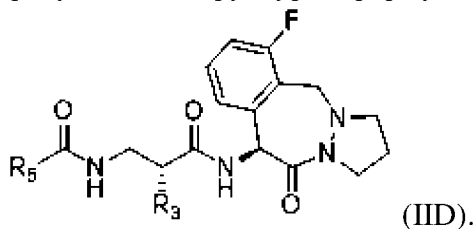
Вариант осуществления 24. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIВ):



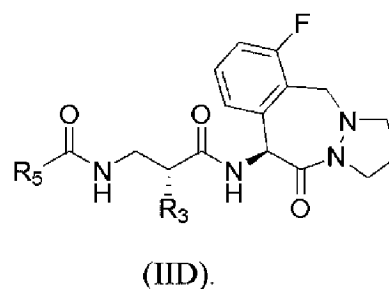
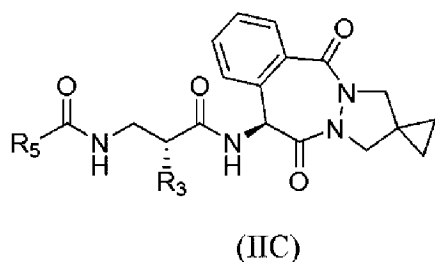
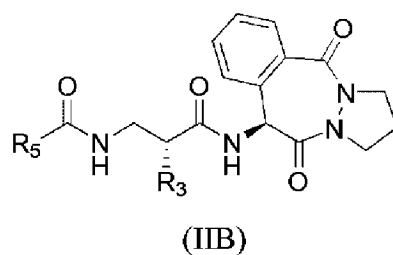
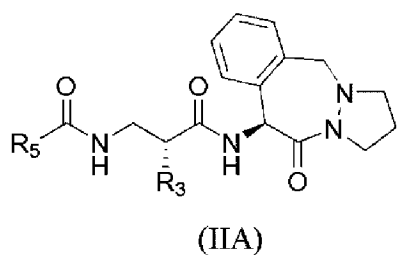
Вариант осуществления 25. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIС):



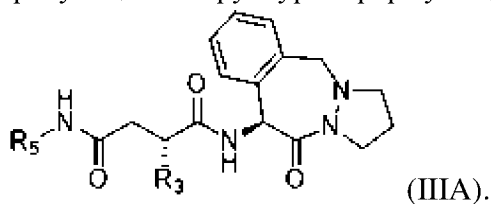
Вариант осуществления 26. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIД):



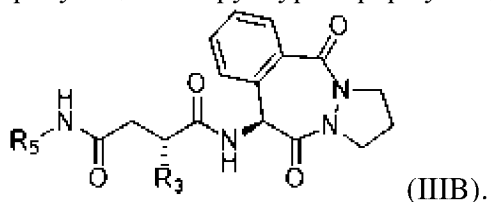
Вариант осуществления 27. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 9 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIА), формулы (IIВ), формулы (IIС) или формулы (IIД):



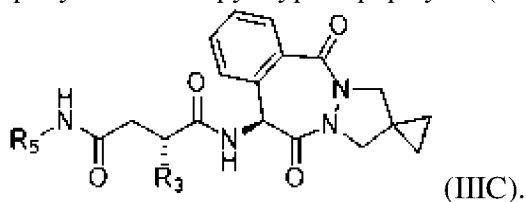
Вариант осуществления 28. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIIА):



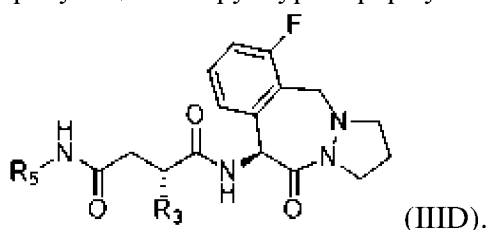
Вариант осуществления 29. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIIВ):



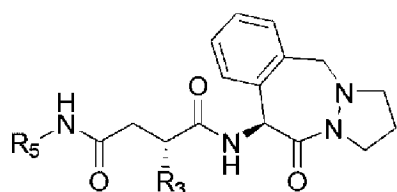
Вариант осуществления 30. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIIС):



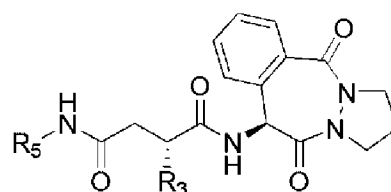
Вариант осуществления 31. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIIД):



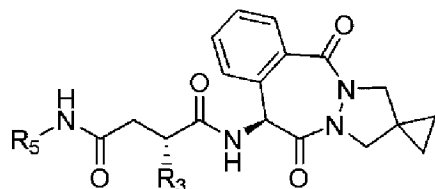
Вариант осуществления 32. Соединение по варианту осуществления 1 или по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (IIIА), формулы (IIIВ), формулы (IIIС) или формулы (IIIД):



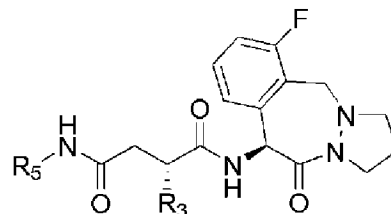
(IIIА)



(IIIВ)



(IIIС)



(IIIД)

Вариант осуществления 33. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой H.

Вариант осуществления 34. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил.

Вариант осуществления 35. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

Вариант осуществления 36. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил.

Вариант осуществления 37. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $CF_3$ .

Вариант осуществления 38. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкилфенил.

Вариант осуществления 39. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $-CH_2$ -фенил.

Вариант осуществления 40. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил.

Вариант осуществления 41. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой циклопропил или циклобутил.

Вариант осуществления 42. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-

32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкокси.

Вариант осуществления 43. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_3$  представляет собой  $-CH_2CH_2OCH_3$ .

Вариант осуществления 44. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным.

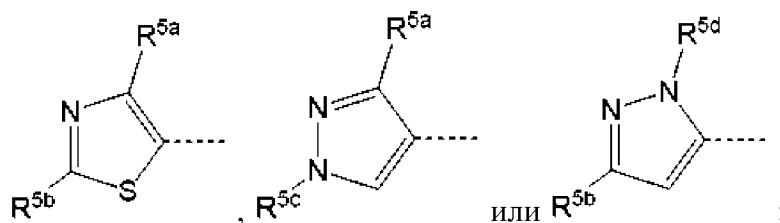
Вариант осуществления 45. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где  $R_5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

- галогена;
- амино;
- $C_3$ - $C_6$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;
- $C_3$ - $C_6$ циклоалкенила;
- $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила или фенила;
- $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;
- $-NHC(=O)C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкокси;
- $-NHC(=O)-C_1$ - $C_6$ галогеналкила;
- $-NHC(=O)-C_3$ - $C_6$ циклоалкила;
- $-C(=O)NH-C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкокси;
- $-C(=O)NH-C_1$ - $C_6$ галогеналкила;
- $-C(=O)NH-C_3$ - $C_6$ циклоалкила
- $-NHC(=O)$ фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила;
- $-C(=O)NH$ фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила;
- $C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;
- фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;
- фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;
- 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо,  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила или  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ циклоалкила; и
- 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве

кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, или 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо; и

9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

Вариант осуществления 46. Соединения по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sub>5</sub> представляет собой:



где

R<sup>5a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или галоген;

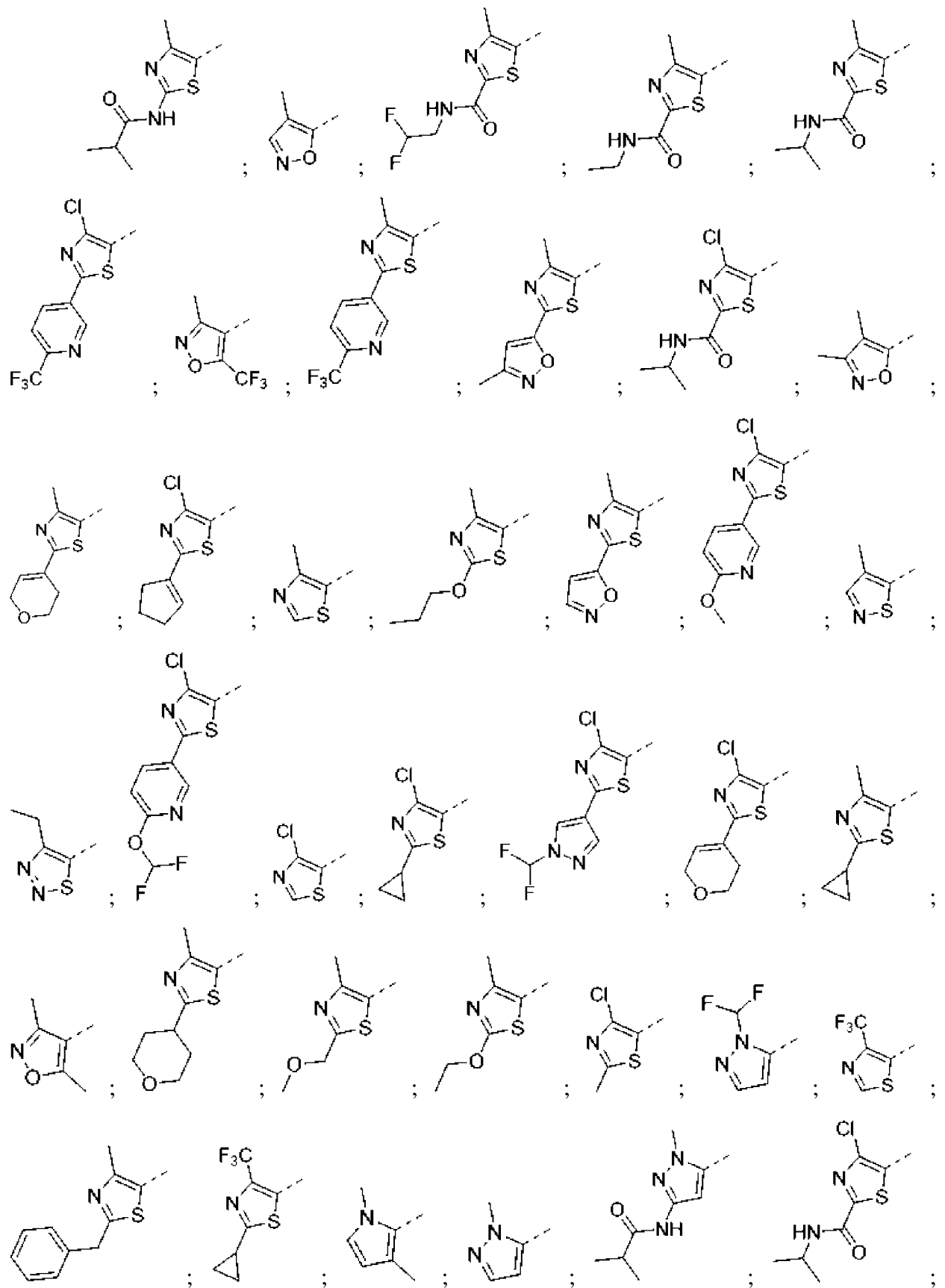
R<sup>5b</sup> представляет собой -C(O)-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, -C(O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, -C(O)NHфенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенил, 4-6-членный гетероциклил, 5- или 6-членный кольцевой гетероарил; где гетероарил необязательно замещен галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; и где гетероциклил необязательно замещен оксо, -C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом или -C(O)O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом; и где -C(O)NHфенил необязательно замещен галогеном или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом;

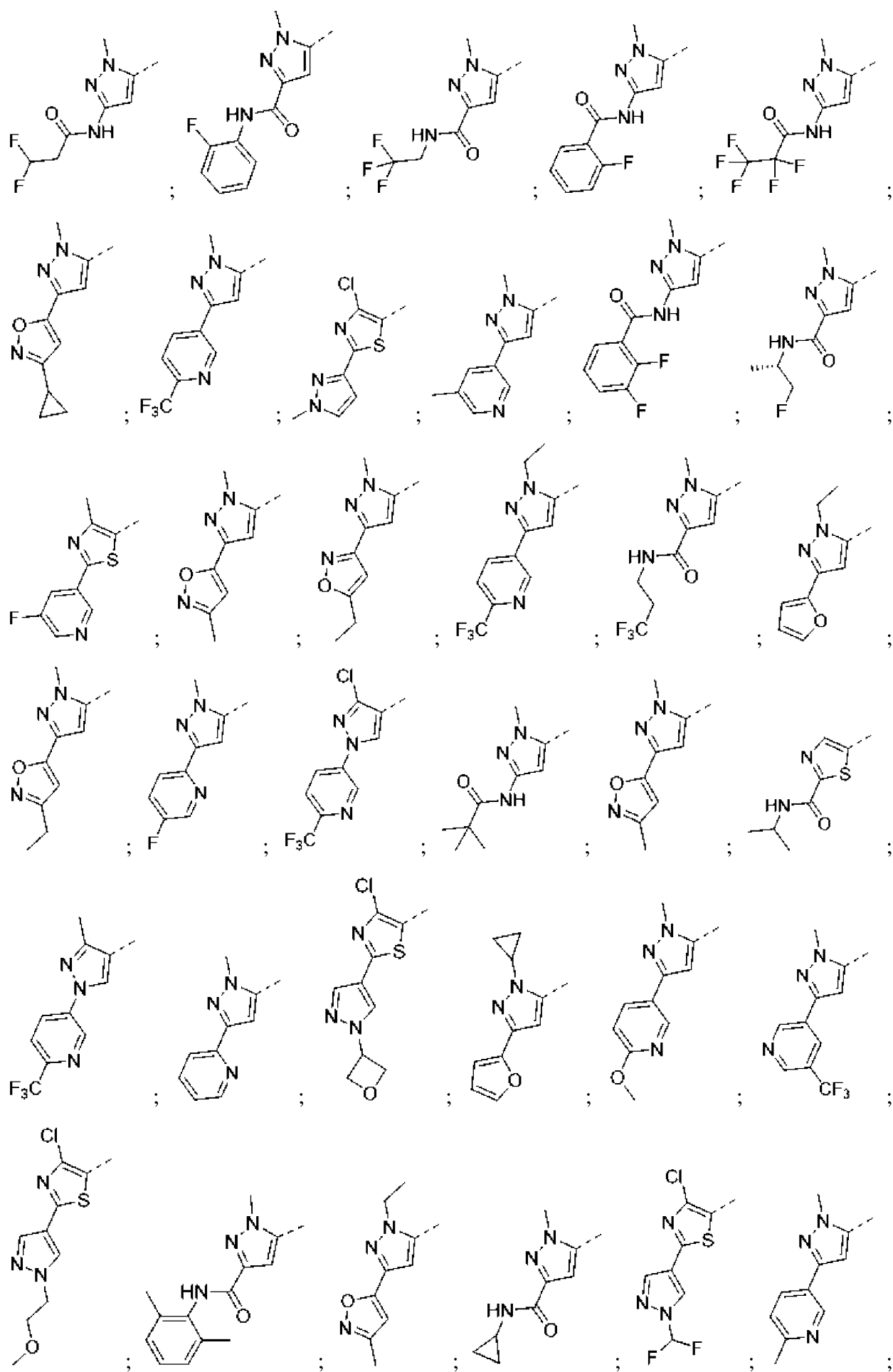
R<sup>5c</sup> представляет собой 5- или 6-членный кольцевой гетероарил, необязательно замещенный галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилом;

и

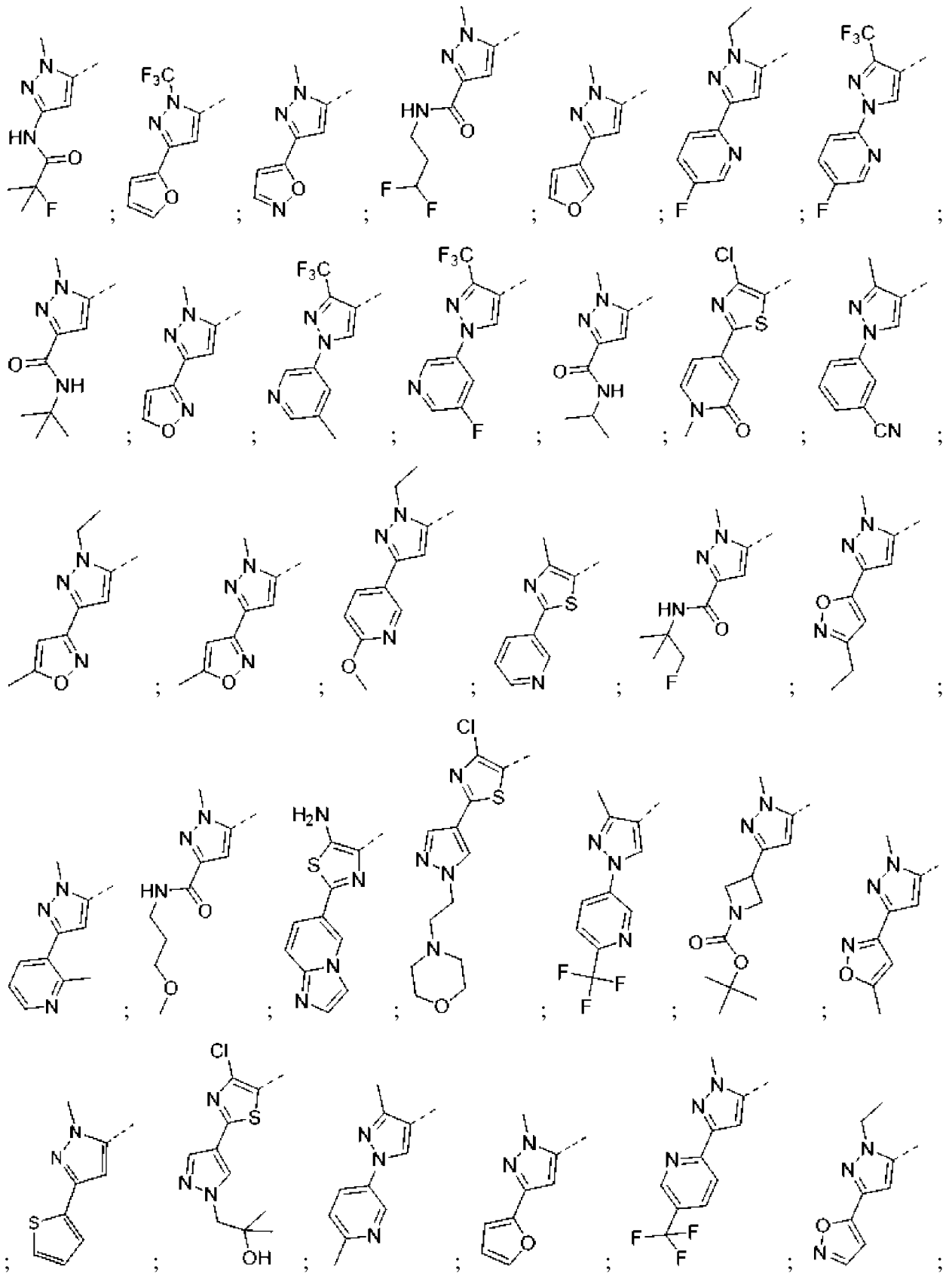
R<sup>5d</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил.

Вариант осуществления 47. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R<sub>5</sub> представляет собой

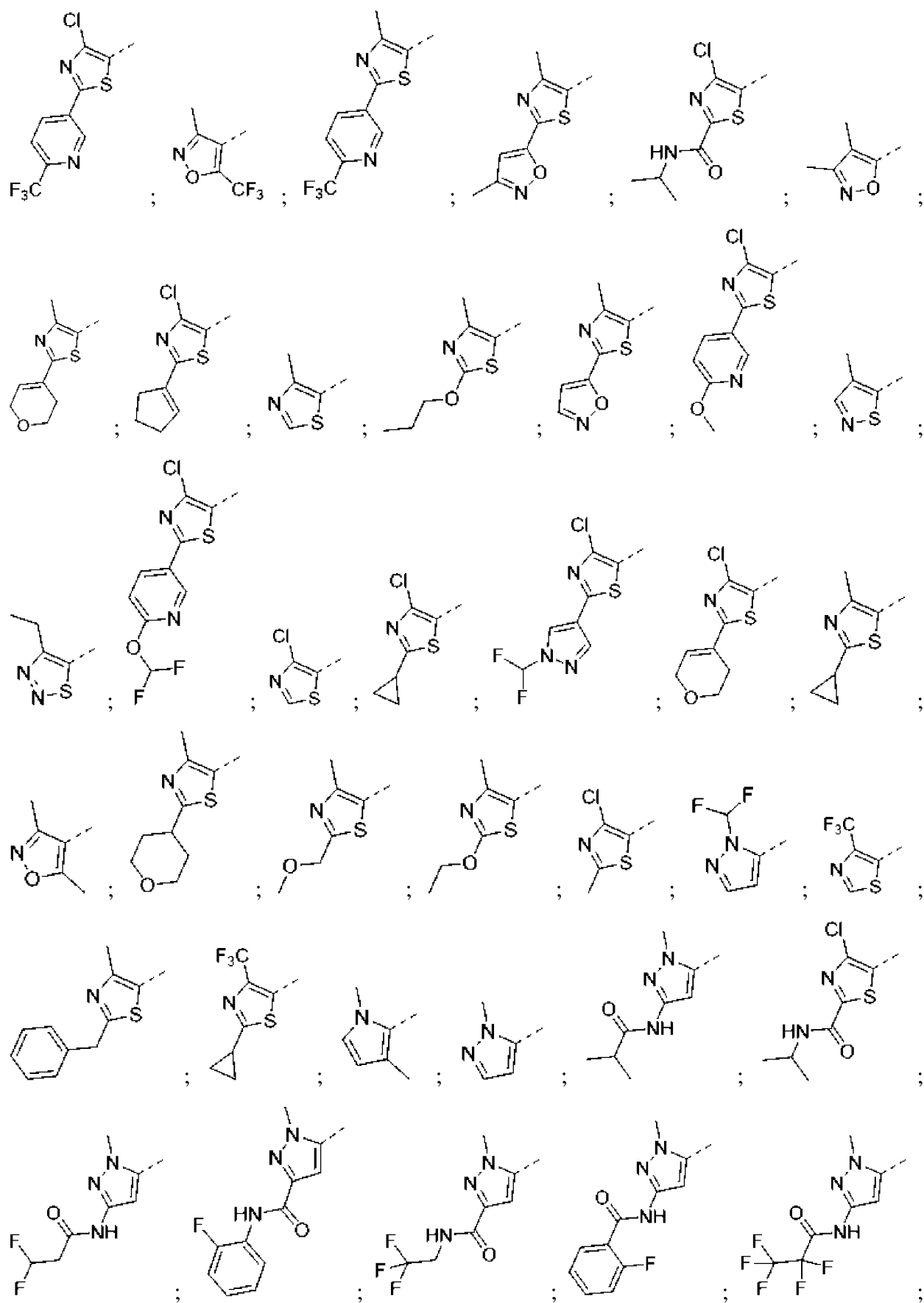


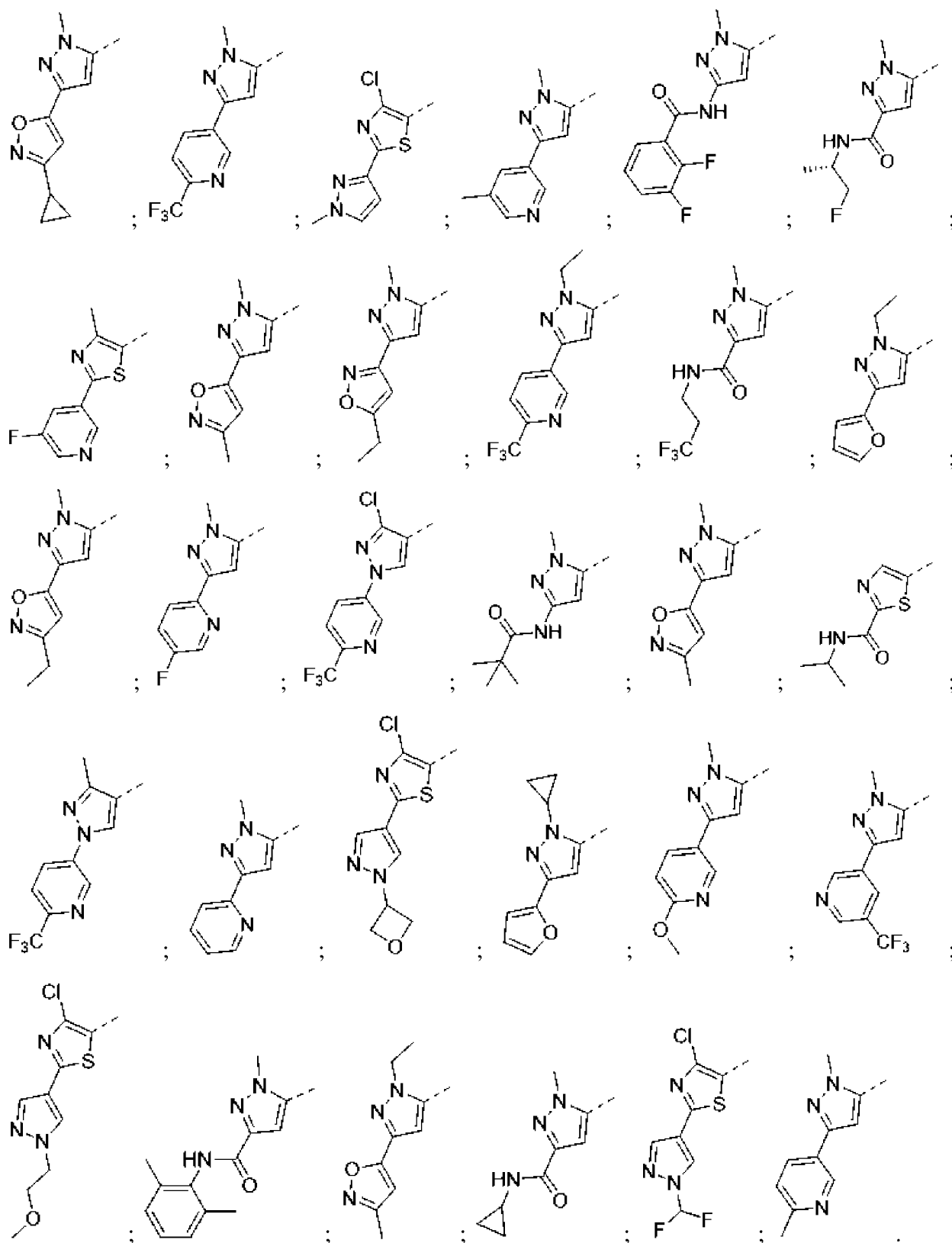












Вариант осуществления 49. Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где соединение представляет собой  $N^2,4$ -диметил- $N^5$ -(( $R$ )-2-метил-3-оксо-3-((( $S$ )-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1 $H$ ,5 $H$ -бензо[ $d$ ]пиразоло[1,2- $a$ ][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;  $N$ -(( $R$ )-2-((( $S$ )-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1 $H$ ,5 $H$ -бензо[ $d$ ]пиразоло[1,2- $a$ ][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метилизоксазол-5-

карбоксамид;

2-изобутирамидо-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамид;

2-изобутирамидо-4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>,4-диметилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>,4-диметил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>-этил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>,4-диметил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

3-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-хлор-N<sup>2</sup>-изопропил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

3,4-диметил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)изоксазол-5-карбоксамид;

2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>-изопропил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

4-хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-2-пропокситриазол-5-карбоксамид;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-3-метил-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид;

2-(изоксазол-5-ил)-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

3,4-диметил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пентил)изоксазол-5-карбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-4-метилизотриазол-5-карбоксамид;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-этил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид;

4-хлор-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)-3-оксопропил)-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамид;

N-((R)-4-метокси-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-2-циклопропил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамид;

2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

2-циклопропил-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;  
 N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)изоксазол-5-карбоксамид;

2-(метоксиметил)-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамид;

2-этокси-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-2-циклопропил-N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)триазол-5-карбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)-2-метилтриазол-5-карбоксамид;

1-(дифторметил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-(трифторметил)триазол-5-карбоксамид;

2-бензил-4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамид;

2-циклопропил-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-(трифторметил)триазол-5-карбоксамид;

1,3-диметил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;

1-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-



2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (S)-2-циклобутил-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-  
 2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-  
 2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(3-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-  
 11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(2-(изопропилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-  
 2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(изопропилкарбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-  
 11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-  
 ((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(3-(2-фторбензамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-  
 2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-  
 ((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-  
 ((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-  
 ((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-  
 2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-  
 оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-  
 11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-  
 ил)сукцинамид;  
 (R)-N<sup>4</sup>-(3-(2,3-дифторбензамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-  
 оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;  
 (S)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-  
 бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-(изопропилкарбамоил)-1-метил-1H-  
 пиразол-5-ил)сукцинамид;  
 (S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-

5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(5-этилизоксазол-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(S)-2-циклобутил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-этил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-((3,3,3-трифторпропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-этил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(3-этилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-хлор-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-пиваламидо-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(3-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(S)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-циклопропил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(S)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-((S)-1-фторпропан-2-ил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-этил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(циклопропилкарбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)сукцинамид;

(S)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(S)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)сукцинамид;

(S)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-((2-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-((2,6-диметилфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-

ил)сукцинамид

(R)-3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами́д;

(R)-2-метил-3-(7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами́д;

(R)-3-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами́д;

(R)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)-3-(7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропанами́д;

(R)-3-(4-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами́д;

(R)-3-(6-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами́д;

(R)-3-(5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами́д;

(R)-N-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)-3-(5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилпропанами́д,

или

(R)-2-((5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пентанами́д.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может характеризоваться E- или Z-конфигурацией. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкила может характеризоваться цис- или транс-конфигурацией. Подразумевается также, что включены все таутомерные формы.

Используемые здесь термины «соль» или «соли» относятся к соли присоединения кислоты или основания соединения по настоящему изобретению. «Соли» включают, в частности, «фармацевтически приемлемые соли». Термины «фармацевтически приемлемая соль» или «фармацевтически приемлемые соли», используемые в данном описании, относятся к соли или солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые обычно не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения

по настоящему изобретению способны образовывать с кислотами и/или основаниями соли благодаря присутствию амино- и/или карбоксильных групп или групп, подобных им.

Фармацевтически приемлемы кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Органические кислоты или неорганические кислоты, используемые с образованием фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения уксусную кислоту, адипиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, аспарагиновую кислоту, бензойную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, карбоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, каприновую кислоту, хлортеофиллинат, лимонную кислоту, этандисульфоновую кислоту, фумаровую кислоту, D-глицеро-D-гулогептоновую кислоту, галактаровую кислоту, галактаровую кислоту/муциновую кислоту, глюцептовую кислоту, глюкогептоновую кислоту, глюконовую кислоту, глюкуроновую кислоту, глютаминовую кислоту, глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, изетионовую кислоту, молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лаурилсульфоновую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, мезиловую кислоту, метансульфоновую кислоту, муциновую кислоту, нафтойную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, октадекановую кислоту, олеиновую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, фосфорную кислоту, полигалактуроновую кислоту, пропионовую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, сульфосалициловую кислоту, серную кислоту, винную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трифторуксусную кислоту и трифенилуксусную кислоту.

Солевые формы соединений по настоящему изобретению могут быть превращены в свободные соединения путем обработки подходящим основным агентом.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли соединений по настоящему изобретению включают без ограничения следующие солевые формы: ацетат, адипат, аскорбат, аспартат, бензоат, безилат, бензолсульфонат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, бромид/гидробромид, камфорсульфонат, камсилат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллинат, цитрат, эдизилат, этандисульфонат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метансульфонат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, 2-напсилат, нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрогенфосфат/дигидрогенфосфат, полигалактуронат, пропионат, себациат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат, п-толуолсульфонат, трифторацетат, трифенат, трифенилацетат и ксинафоат.

Фармацевтически приемлемые основано-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Органические основания, используемые для образования фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения первичные, вторичные и *третичные* амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин. Неорганические основания, используемые для образования фармацевтически приемлемых основно-аддитивных соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, аммонийные соли и металлы из колонок I - XII периодической таблицы. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли соединений по настоящему изобретению включают без ограничения соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно предпочтительные соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из основного или кислотного фрагмента обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия форм свободной кислоты данных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или т. п.) или путем осуществления взаимодействия формы свободного основания данных соединений со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе или в смеси их двух. Как правило, желательно использование неводных сред, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, где это практически осуществимо.

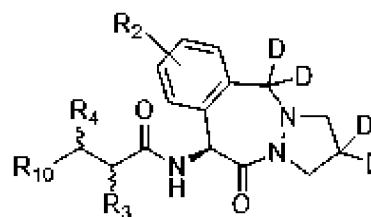
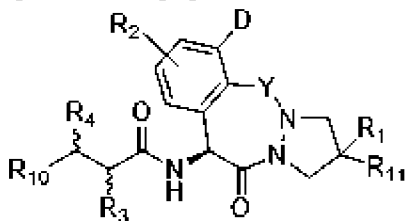
Любая формула, приведенная в настоящем документе, также предназначена для представления немеченных форм, а также изотопно-меченных форм соединений. Изотопно-меченные соединения характеризуются структурами, изображенными в формулах, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом с выбранной атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

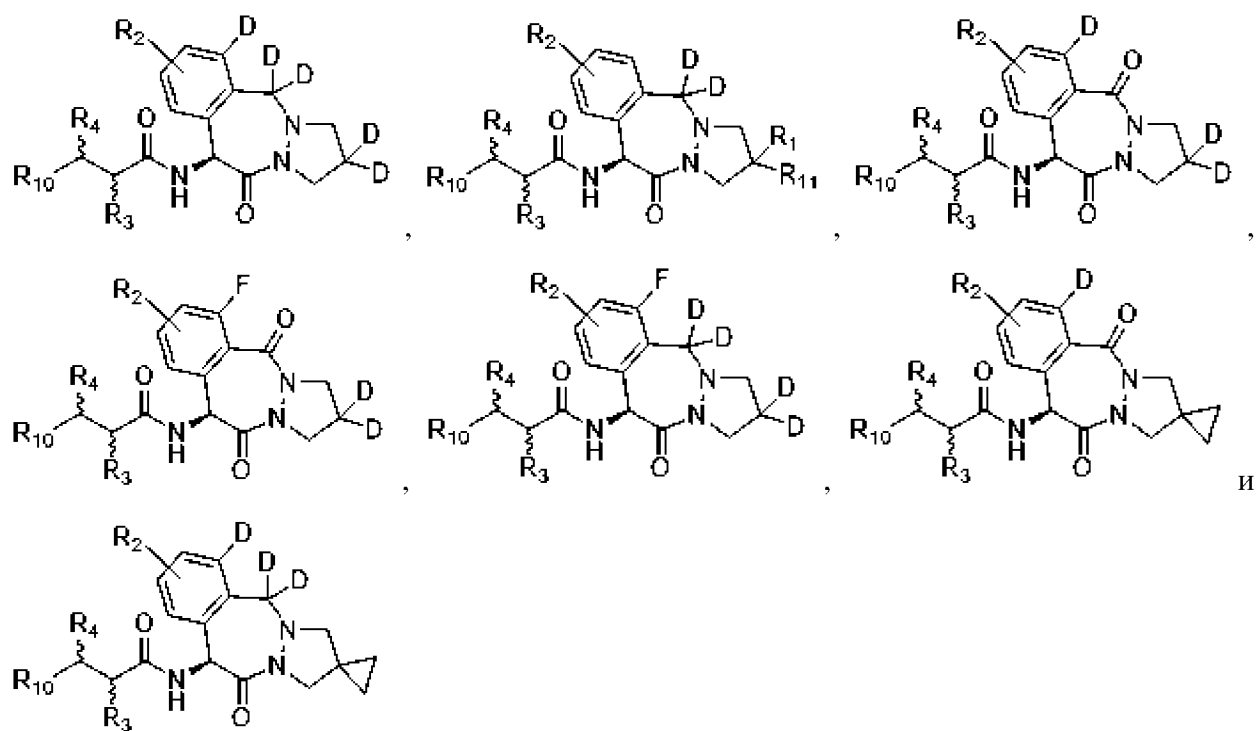
Кроме того, включение определенных изотопов (т. е.  $^2\text{H}$  или D) может давать некоторые терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например, большего периода полувыведения *in vivo*, или сниженной необходимой дозы, или улучшенного терапевтического индекса, или переносимости. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель соединения по настоящему изобретению. Концентрация дейтерия может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Используемый здесь термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между содержанием изотопов и

естественным содержанием определенного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначен как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включения дейтерия на каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включения дейтерия). Следует понимать, что термин «коэффициент изотопного обогащения» может быть применен к любому изотопу таким же образом, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ , соответственно. Соответственно, следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в которых присутствует один или несколько любых из вышеупомянутых изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие изотопно-меченные соединения полезны в исследованиях метаболизма (с  $^{14}\text{C}$ ), кинетических исследованиях реакций (с, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности,  $^{18}\text{F}$  или меченное соединение может быть особенно желательным для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и способах получения с использованием подходящих изотопно-меченных реагентов вместо ранее используемого не меченного реагента.

В качестве примера соединения по настоящему изобретению могут существовать в дейтерированной форме, как показано ниже:





Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с настоящим изобретением включают такие, в которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещен, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО.

Соединения по настоящему изобретению, которые содержат группы, способные действовать как доноры и/или акцепторы для водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими образателями сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений по настоящему изобретению известными методиками образования сокристаллов. Такие методики включают измельчение, нагревание, совместную возгонку, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений по настоящему изобретению с формирователем сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение образованных при этом сокристаллов. Подходящие сокристаллообразователи включают те, что описаны в WO 2004/078163. Следовательно, настоящее изобретение также предлагает сокристаллы, содержащие соединение по настоящему изобретению.

Более того, соединения по настоящему изобретению, включая их соли, также могут быть получены в форме своих гидратов или включать другие растворители, используемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или намеренно образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (включая воду); поэтому предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин «сольват» относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя обычно используются в фармацевтике, которые, как известно, безвредны для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин «гидрат» относится к



комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, гидраты и сольваты, могут по своей природе или по замыслу образовывать полиморфы.

Любой асимметричный атом (например, углерод или т. п.) соединения(ий) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R, S)- конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметричный атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)- конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, по возможности, присутствовать в *цис*- (Z)- или *транс*- (E)-форме.

Соответственно, используемое здесь соединение по настоящему изобретению может быть в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде в основном чистых геометрических (*цис* или *транс*) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий составляющих на чистые или в основном чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, с помощью хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, *например*, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент может быть, таким образом, использован для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, *например*, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, *например*, виннокаменной кислоты, дибензоилвиннокаменной кислоты, диацетилвиннокаменной кислоты, ди-О, О'-*n*-толуоилвиннокаменной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацемические продукты также могут быть разделены с помощью хиральной хроматографии, *например*, жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) с использованием хирального адсорбента.

#### Способы получения соединений по настоящему изобретению

Общие методики получения соединений по настоящему изобретению описаны в настоящем документе. В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильные, аминные, имино или карбоксильные группы, при условии необходимости их наличия в конечном продукте, могут быть защищены, чтобы избежать

их нежелательного участия в реакциях. В рамках этого текста только легко удаляемая группа, которая не является составной частью конкретного желаемого конечного продукта соединений по настоящему изобретению, обозначается как «защитная группа», если контекст не указывает иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, сами защитные группы и реакции их расщепления описаны, например, в стандартных справочных работах, таких как J. F. W. McOmie, «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum Press, Лондон и Нью-Йорк 1973, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», третье издание, Wiley, Нью-Йорк 1999.

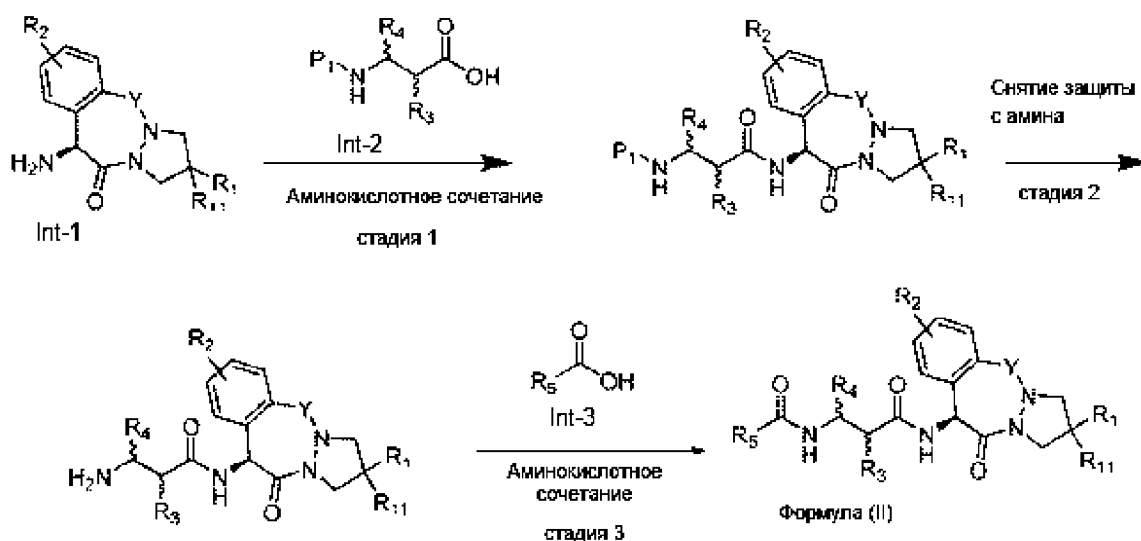
Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в данном документе или явно не противоречит контексту. Использование любого и всех примеров или иллюстративных примеров формулировок (например, «таких как»), предложенных в данном документе, предназначено просто для лучшего освещения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем изобретения, заявленного иным образом.

#### Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

Агенты по настоящему изобретению могут быть получены путем последовательности реакций, показанной в реакционных схемах экспериментальной части (см. ниже).

Как правило, соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схемам 1-4, представленным ниже. Соединения по настоящему изобретению были получены способами, описанными в данном документе, и как показано в примерах. Комбинация различных элементов структуры и промежуточных продуктов, описанных в данном документе, может быть применена для получения соединений по настоящему изобретению. Неограничивающие примеры схем синтеза, используемых для получения соединений по настоящему изобретению, показаны на схемах 1-4. Дополнительные указания можно найти в разделе примеров.

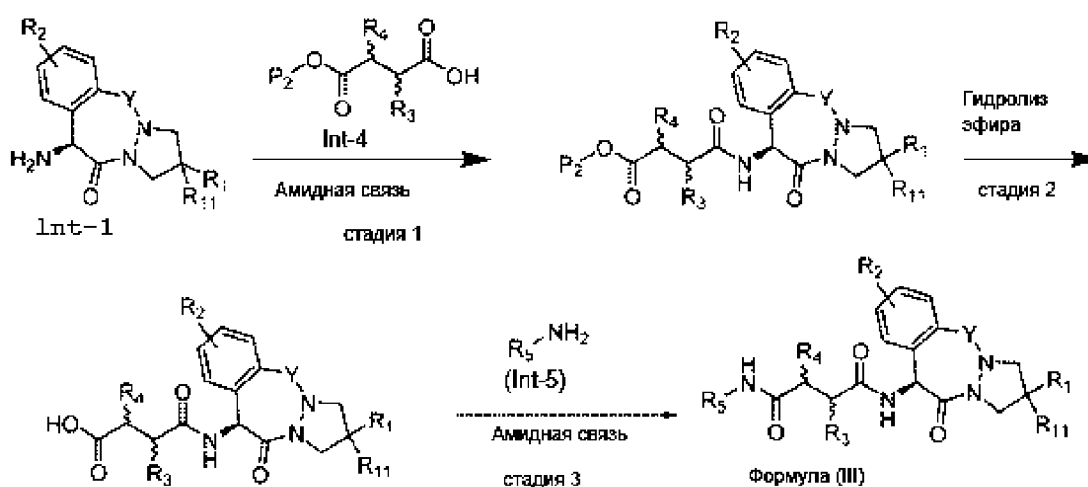
Соединения формулы (II) могут быть получены, как изложено на схеме 1.



## Схема 1

Амид Int-1 с соответствующими N-защищенными  $\beta$ -аминокислотами (Int-2) может быть получен с использованием различных связующих реагентов или условий (E. Valeur, M. Bradley, Chem. Soc. Rev. **2009**, 38, 606-631; A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. **2011**, 111, 6557-6602). После удаления защитной группы (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», третье издание, Wiley, Нью-Йорк 1999), такой как Boc или Cbz, в образовавшихся амидах высвобожденный промежуточный амин может быть соединен с различными кислотными элементами структуры (Int-3) с получением конечных соединений формулы (II).

Подобным образом, соединения формулы (III) могут быть получены, как изложено на схеме 2.



## Схема 2

Подобно получению соединений формулы (II), соединения формулы (III) могут быть получены путем амидного связывания между аминами (Int-1), но в этом случае в качестве кислотных партнеров используются различные монозащищенные сукцинаты (Int-4). Хиральные промежуточные соединения сукцинатов (Int-4) могут быть получены в энантиомерно чистой форме различными способами, включая асимметрическое гидрирование  $\alpha$ -замещенных акриловых кислот с использованием хиральных катализаторов (например, P. M. Donate, D. Federico, R. daSilva, M. G. Constantino, G. Del Ponte, P. S. Bonatto, Tetrahedron:Asymmetry **2003**, 14, 3253-3256) или по способу Эванса с использованием хирального вспомогательного оксазолидина (D. A. Evans, L. D. Wu, J. J. M. Wiener, J. S. Johnson, D. H. B. Ripin, J. S. Tedrow, J. Org. Chem. **1999**, 64, 6411– 6417). Альтернативно, такие хиральные кислоты могут быть получены также путем хирального разделения (J. M. Keith, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Adv. Synth. Catal. **2001**, 343, 5-26) с использованием хиральных аминов или ферментов, путем динамического кинетического разделения или хирального разделения с использованием способов препаративной хиральной хроматографии. Образовавшиеся сложноэфирные промежуточные соединения амида затем подвергаются сложноэфирному гидролизу, и полученные кислотные

промежуточные соединения могут быть соединены с алифатическими или ароматическими аминами с получением конечных продуктов формулы (III).

Необходимые хиральные промежуточные соединения амина Int-1, где Y - CH<sub>2</sub>, могут быть получены, как изложено на схеме 3.

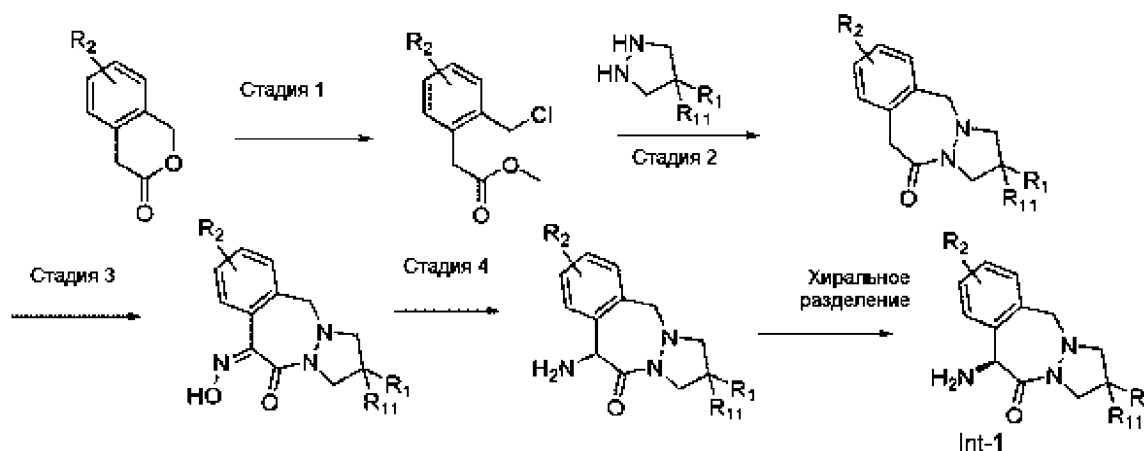


Схема 3

Трициклическое ядро получают циклизацией 2-(2-(галогенметил)фенил)ацетатов (полученных из соответствующих изохроман-3-онов - D. J. Ritchie, H. S. R. McCann, M. C. H. Standen, R. V. H. Jones, US6048998, 2000; CAN128:75194) с пиразолидинами (E. E. Boros, F. Bouvier, S. Randhawa, M. H. Rabinowitz, J. Heterocycl. Chem. **2001**, 38, 613–616). Необходимый первичный амин может быть введен в такие соединения несколькими способами. Такие молекулы могут быть превращены в  $\alpha$ -бромпроизводные, которые подвергаются нуклеофильному замещению азидом, который затем может быть восстановлен в первичный амин (например, ZHANG, Xuqing; WALL, Mark; SUI, Zhihua WO2015/160772, **2015**, A1). Другая возможность введения азида заключается в использовании одностадийной последовательности, в которой используется азидирование соответствующего енолята 2,4,6-триизопропилбензолсульфонилазидом (например, S. V. C. Prasad et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2007**, 17, 4006-4011) или катализируемое медью азидирование (S.-E. Suh, S.-J. Chen, M. Mandal, I. A. Guzei, C. J. Cramer, S. S. Stahl, J. Am. Chem. Soc. **2020**, 142, 11388–11393). Альтернативно, как показано на схеме 3, амин также может быть введен путем образования оксима и его восстановления (F. Hoffmann-Emery, R. Jakob-Roetne, A. Flohr, F. Bliss, R. Reents, Tet. Lett. **2009**, 50, 6380-6382). Энантиомерно чистый амин может быть получен либо путем хирального разделения, либо путем образования разделяемой и расщепляемой диастереомерной смеси (F. Hoffmann-Emery, R. Jakob-Roetne, A. Flohr, F. Bliss, R. Reents, Tet. Lett. **2009**, 50, 6380-6382), либо способом препаративной хиральной хроматографии.

Промежуточное соединение 1 (Int-1), где Y представляет собой C(O), может быть получено согласно схеме 4:

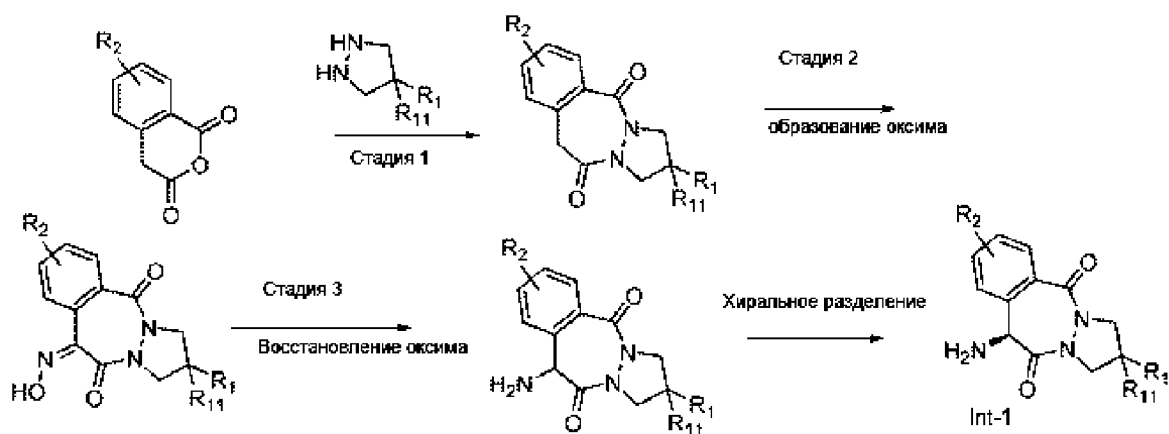


Схема 4

Оксотрициклы могут быть получены аналогично синтезу трициклов, описанному на схеме 3, если в циклизации с пиразолидинами используют изохроман-1,3-дионы вместо 2-(2-(галогенметил)фенил)ацетатов. Альтернативно, Int-1 из схемы 3 может быть окислен с помощью RuO<sub>2</sub> (A. G. Schultz, T. J. Guzi, E. Larsson, R. Rahm, K. Thakkar, J. M. Bidlack, J. Org. Chem. **1998**, 63, 7795–7804) с прямым получением Int-1, где Y представляет собой C(O). Хиральное разделение также может быть проведено, как изложено в схеме 3

#### Введение и фармацевтические композиции

Для терапевтического применения соединений по настоящему изобретению такие соединения вводят либо отдельно, либо в качестве части фармацевтической композиции. Соответственно, в другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких, как описанные в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляции или интраназальному применению. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, может быть составлена для внутримышечного, внутривенного, подкожного, перорального, легочного, интратекального, местного или интраназального введения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут иметь пленочное или энтеросолюбильное покрытие в соответствии со способами, известными в данной области.

Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или

желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с

а) разбавителями, *например*, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающими веществами, *например* диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; также для таблеток

с) связующими, *например*, силикатом магния-алюминия, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой натрия и/или поливинилпирролидоном; если необходимо

д) разрыхлителями, *например*, крахмалом, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или

е) абсорбентами, красителями, ароматизаторами и подсластителями.

Подходящие композиции для перорального введения включают соединение по настоящему изобретению в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, готовят любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов с получением фармацевтически элегантных и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями/вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Такие носители/вспомогательные вещества представляют собой, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактозу, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и разрыхляющие агенты, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связующие агенты, например, крахмал, желатин или гуммиарабик; и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Таблетки не имеют покрытия или покрыты известными методиками, чтобы замедлить распад и абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода. Например, можно использовать материал для задержки по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Композиции для парентерального применения (например, составы для внутривенного (в/в) введения) представляют собой водные изотонические растворы или суспензии. Композиции для парентерального применения могут быть стерилизованными

и/или содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизирующие, смачивающие или эмульгирующие агенты, ускорители растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически ценные вещества. Композиции обычно готовят в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и содержат около 0,1-75% или содержат около 1-50% активного ингредиента.

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтическая композиция для применения у субъекта (например, человека) обычно вводится перорально или парентерально в терапевтической дозе менее чем или равной около 100 мг/кг. При внутривенном введении посредством инфузии дозировка может зависеть от скорости инфузии, с которой вводится внутривенный состав. В общем, терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста и индивидуального состояния, расстройства или заболевания или их тяжести, подлежащих лечению.

Вышеупомянутые дозировочные свойства наглядно представлены в тестах *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, *например*, мышей, крыс, собак, обезьян, или их выделенных органов, тканей и препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, *например*, водных растворов, и *in vivo* или энтерально, парентерально, предпочтительно внутривенно, *например*, в виде суспензии, или в водном растворе.

Определенные аспекты и примеры фармацевтических композиций по настоящему изобретению представлены в следующем перечне перечисленных вариантов осуществления. Следует понимать, что признаки, установленные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими установленными признаками, чтобы обеспечить дополнительные варианты осуществления по настоящему изобретению.

Вариант осуществления 50. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Вариант осуществления 52. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 50 или по варианту осуществления 51, содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

#### Фармакология и полезность

Соединения по настоящему изобретению, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, проявляют значимые фармакологические свойства, например, ингибирование клеточных уровней Sppl2a, как показано в представленных здесь тестах *in vitro*, и, таким образом, показаны для терапии или для применения в

качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут быть в целом пригодны при лечении показаний, связанных, например, с клетками, экспрессирующими высокий уровень CD74, и/или клетками, участвующими в зависимой от класса II презентации антигена. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны при лечении аутоиммунных заболеваний и/или расстройств. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть применимы при лечении и/или профилактике пузырчатки обыкновенной, листовидной пузырчатки, болезни Шегрена, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита (RA), миастении гравис, болезни Хашимото, тромбоцитопенической пурпуры, миокардита, атопического дерматита, синдрома Гудпасчера, множественного склероза (MS) или диабета I типа.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны для предотвращения отторжения в клинических/хирургических процедурах трансплантации цельных органов, тканей или клеточных популяций, таких как стволовые клетки. Более того, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны при лечении и/или профилактике как острой, так и хронической болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD), ассоциированной с трансплантацией цельных органов, тканей или клеточных популяций. Соединения по настоящему изобретению могут в дальнейшем использоваться профилактически, например, в качестве индукционной терапии, для подготовки хозяина перед трансплантацией цельных органов, тканей или клеточных популяций; или соединения по настоящему изобретению могут в дальнейшем использоваться терапевтически после трансплантации цельных органов, тканей или клеточных популяций. Неограничивающими примерами трансплантации являются трансплантация почки, трансплантация сердца (острая или хроническая) и трансплантация костного мозга. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны при лечении донора перед пожертвованием органов, тканей или клеток.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны при лечении лимфом, в частности, возникающих из модифицированных В-клеток, экспрессирующих высокие уровни CD74, таких как неходжкинская лимфома (NHL), лимфома Беркитта (BL) и множественная миелома (MM).

Определенные аспекты и примеры применения соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций по настоящему изобретению представлены в следующем перечне перечисленных вариантов осуществления. Следует понимать, что признаки, установленные в каждом варианте осуществления, можно комбинировать с другими установленными признаками, чтобы обеспечить дополнительные варианты осуществления по настоящему изобретению.

Вариант осуществления 53. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sprp12a), при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком



лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 54. Способ лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a), при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 55. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a).

Вариант осуществления 56. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при лечении заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a).

Вариант осуществления 57. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью пептидазы сигнального пептида, подобной протеазе 2a (Sppl2a).

Вариант осуществления 58. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 59. Способ лечения аутоиммунного заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 60. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения аутоиммунного заболевания.

Вариант осуществления 61. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аутоиммунного заболевания.

Вариант осуществления 62. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении аутоиммунного заболевания.

Вариант осуществления 63. Способ по любому из вариантов осуществления 53, 54, 58 или 59, применение соединения по любому из вариантов осуществления 55, 56, 60 или 61 или соединение для применения по вариантам осуществления 57 или 62, где аутоиммунное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, системную красную

волчанку (SLE), ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит, системный склероз, множественный склероз (MS), аутоиммунный гепатит, увеит, пузырчатку обыкновенную, листовидную пузырчатку, миастению гравис, болезнь Хашимото, тромбоцитопеническую пурпуру, миокардит, атопический дерматит, синдром Гудпасчера или диабет I типа.

Вариант осуществления 64. Способ по любому из вариантов осуществления 53, 54, 58 или 59, применение соединения по любому из вариантов осуществления 55, 56, 60 или 61 или соединение для применения по вариантам осуществления 57 или 62, где аутоиммунное заболевание представляет собой множественный склероз (MS), болезнь Шегрена, системный ревматоидный артрит (RA), волчаночный нефрит или системный склероз.

Вариант осуществления 65. Способ по любому из вариантов осуществления 53, 54, 58 или 59, применение соединения по любому из вариантов осуществления 55, 56, 60 или 61 или соединение для применения по вариантам осуществления 57 или 62, где аутоиммунное заболевание представляет собой множественный склероз (MS).

Вариант осуществления 66. Способ лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией высоких уровней CD74 в В-клетках у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 67. Способ лечения заболевания, ассоциированного с экспрессией высоких уровней CD74 в В-клетках у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 68. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с экспрессией высоких уровней CD74 в В-клетках у субъекта.

Вариант осуществления 69. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при лечении заболевания, ассоциированного с экспрессией высоких уровней CD74 в В-клетках у субъекта.

Вариант осуществления 70. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания, ассоциированного с экспрессией высоких уровней CD74 в В-клетках у субъекта.

Вариант осуществления 71. Способ по любому из вариантов осуществления 66 или 67, применение соединения по любому из вариантов осуществления 68 или 69 или соединение для применения по варианту осуществления 70, где В-клеточная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Беркитта (BL) и множественную миелому (MM).

Вариант осуществления 72. Способ лечения В-клеточной лимфомы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов

осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 73. Способ лечения В-клеточной лимфомы у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 74. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения В-клеточной лимфомы.

Вариант осуществления 75. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли при лечении В-клеточной лимфомы.

Вариант осуществления 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении В-клеточной лимфомы.

Вариант осуществления 77. Способ по любому из вариантов осуществления 72 или 73, применение соединения по любому из вариантов осуществления 74 или 75 или соединение для применения по варианту осуществления 76, где В-клеточная лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), лимфому Беркитта (BL) и множественную миелому (MM).

Вариант осуществления 78. Способ лечения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 79. Способ лечения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, при этом способ предусматривает введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 80. Способ профилактики болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, при этом способ предусматривает введение субъекту перед трансплантацией терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 81. Способ профилактики болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, при этом способ предусматривает введение субъекту перед трансплантацией соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 82. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 для лечения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 83. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-49 при изготовлении лекарственного препарата для лечения болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 84. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-49 для применения при лечении болезни «трансплантат против хозяина» (GvHD) у субъекта после трансплантации, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа, ткани или клеточной популяции.

Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82 или 83 или соединение для применения по варианту осуществления 84, где трансплантация представляет собой трансплантацию цельного органа.

Вариант осуществления 86. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82 или 83 или соединение для применения по варианту осуществления 84, где трансплантация представляет собой трансплантацию костного мозга.

Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82 или 83 или соединение для применения по варианту осуществления 84, где трансплантация представляет собой трансплантацию стволовых клеток.

Вариант осуществления 88. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82 или 83 или соединение для применения по варианту осуществления 84, где трансплантация представляет собой трансплантацию гемопоэтической стволовой клетки.

Вариант осуществления 89. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82 или 83 или соединение для применения по варианту осуществления 84, где трансплантация представляет собой трансплантацию ткани.

Вариант осуществления 90. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81 или 85-89, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82, 83 или 85-89 или соединение для применения по варианту осуществления 84-89, где болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой острую болезнь «трансплантат против хозяина».

Вариант осуществления 91. Способ по любому из вариантов осуществления 78-81 или 85-89, применение соединения по любому из вариантов осуществления 82, 83 или 85-

89 или соединение для применения по варианту осуществления 84-89, где болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD) представляет собой хроническую болезнь «трансплантат против хозяина».

#### Комбинированная терапия

В определенных случаях может быть выгодно вводить соединение по настоящему изобретению в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Терапевтический агент представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или усиливают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в качестве единственного активного ингредиента или вместе с другими лекарственными средствами, которые применяются в отношении неопластических заболеваний, воспалительных расстройств, в иммуномодулирующих схемах или в индукционной терапии для предотвращения GvHD и отторжения трансплантата. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации, например, с циклоспоринами, рапамицинами или аскомицинами, или их иммуносупрессивными аналогами или производными, например, циклоспорином А, циклоспорином G, Isa tx247, FK-506, сиролимусом или эверолимусом; с кортикостероидами, например, преднизолом; циклофосфамидом; азатиопреном; метотрексатом; солями золота; сульфасалазином, противомаларийными препаратами; лефлуномидом; мизорибином; микофеноловой кислотой; микофенолатом мофетилом; 15-дезоксиспергуалином; с агонистом рецептора S1P, например, FTY720 или его аналогом; с иммуносупрессивными моноклональными антителами, например, моноклональными антителами к рецепторам лейкоцитов, например, МНС, или другими иммуномодулирующими соединениями, например, CTLA4Ig.

Соединение формулы I может также использоваться в комбинации с другими антипролиферативными агентами. Такие антипролиферативные агенты включают без ограничения ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, агенты, активирующие микротрубочки, алкилирующие агенты, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы COX-2, ингибиторы MMP, ингибиторы mTOR, антинеопластические антиметаболиты, соединения платина, соединения, снижающие активность протеинкиназы и дополнительные антиангиогенные соединения, агонисты гонадорелина, антиандрогены, бенгамиды, бисфосфонаты, антипролиферативные антитела и темозоломид (TEMODAL).

#### **ПРИМЕРЫ**

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как показано в следующих примерах. Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его. Температура указана в градусах Цельсия. Если не указано иное, все выпаривания проводили при пониженном

давлении, обычно в диапазоне от 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура готовых продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждена стандартными аналитическими способами, *например*, микроанализом и спектроскопическими характеристиками, *например*, МС, ИК, ЯМР. Используемые аббревиатуры являются общепринятыми в данной области техники:

Все исходные материалы, элементы структуры, реагенты, кислоты, основания, обезвоживающие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены способами органического синтеза, известными специалисту в данной области, либо могут быть получены способами органического синтеза, как описано в данном документе.

В иллюстративных целях схемы общие реакционные схемы, изображенные в данном документе, представляют потенциальные пути синтеза соединений по настоящему изобретению, а также ключевых промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных стадий реакции см. в разделе «Примеры» ниже. Хотя конкретные исходные материалы и реагенты изображены на схемах и обсуждаются ниже, другие исходные материалы и реагенты могут быть легко заменены для обеспечения разнообразных производных и/или условий реакции. Кроме того, многие из соединений, полученных способами, описанными ниже, могут быть дополнительно модифицированы в свете данного описания с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

Аббревиатуры:

ACN ацетонитрил

абс. абсолютный

AcOH уксусная кислота

водн. водный

Уш. с уширенный синглет

Вос<sub>2</sub>O ди-*трет*-бутилбикарбонат

BuLi *n*-бутиллитий

CaCO<sub>3</sub> карбонат кальция

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> карбонат цезия

CO монооксид углерода

COMU

(1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)-

диметиламинорфолоинокарбения гексафторфосфат

CuBr бромид меди (I)

CuCl хлорид меди (I)

д дублет

DAST (диэтиламино)серы трифторид

DBU 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCM дихлорметан

д. и. диастереомерный избыток  
 DIPEA N, N-диизопропилэтиламин  
 DMA диметилацетамид  
 DMAP 4-(диметиламино)пиридин  
 DME диметоксиэтан  
 DMF диметилформаид  
 ДМСО диметилсульфоксид  
 DPPA бифенилфосфоразидат  
 EDC 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид  
 э. и. энантиомерный избыток  
 Et<sub>3</sub>N триэтиламин  
 Et<sub>2</sub>O диэтиловый эфир  
 EtOAc этилацетат  
 EtOH этанол  
 Поток скорость потока  
 ч час(ы)  
 Hex гексан, смесь изомеров  
 HATU O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилурия  
 гексафторфосфонат  
 HBTU 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия  
 тетрафторборат  
 HCl хлористоводородная кислота  
 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография  
 HV высокий вакуум  
 IPA изопропиловый спирт  
 i-PrOH изопропанол  
 KHMDS гексаметилдисилазан калия  
 KHSO<sub>4</sub> гидросульфат калия  
 л литр(ы)  
 ЖХМС жидкостная хроматография/масс-спектрометрия  
 LDA диизопропиламин лития  
 LiAlH<sub>4</sub> алюмогидрид лития  
 LiHMDS гексаметилдисилазан лития  
 LiOH гидроксид лития.  
 М молярность (моль/л)  
 Me метил  
 MeI метилйодид  
 MeOH метанол  
 MnO<sub>2</sub> диоксид марганца  
 MsCl мезилхлорид

мин минута(ы)  
 мл миллилитр  
 мм миллиметр  
 МГц мегагерц  
 МС масс-спектрометрия  
 МТВЕ метил-*трет*-бутиловый эфир  
 мкм микрометр  
 $\text{NaNH}_4$  борогидрид натрия  
 $\text{NaNH}_3\text{CN}$  цианоборогидрид натрия  
 $\text{NaCl}$  хлорид натрия  
 $\text{NaN}$  гидрид натрия  
 $\text{NaHCO}_3$  бикарбонат натрия  
 $\text{NaNMDS}$  гексаметилдисилазан натрия  
 $\text{NaI}$  йодид натрия  
 $\text{NaOAc}$  ацетат натрия  
 $\text{NaOH}$  гидроксид натрия  
 $\text{Na}_2\text{SO}_3$  сульфит натрия  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  сульфат натрия  
 NBS N-бромсукцинимид  
 $\text{NH}_3$  аммиак  
 $\text{NH}_4\text{Cl}$  хлорид аммония  
 $\text{Ni}$  никель  
 NMM 4-метилморфолин  
 ЯМР ядерный магнитный резонанс  
 В/н всю ночь  
 $\text{Pd/C}$  палладий на угле  
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия

(II) и дихлорметана

$\text{PhMe}$  толуол  
 преп. препаративный  
 $\text{PyBOP}$  (бензотриазол-1-илокси)-трипирролидинофосфоний-гексафторфосфат  
 кв. квартет  
 к. т. комнатная температура  
 $t_R$  время удерживания  
 с синглет  
 нас. насыщенный  
 $\text{scCO}_2$  сверхкритический диоксид углерода  
 $\text{SEM-Cl}$  2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид  
 СЖХ сверхкритическая жидкостная хроматография



т триплет

**ТЗР 1-пропанфосфоновый ангидрид**

TEA триэтиламин

TFA трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография

TMSCl триметилсилилхлорид

TMSCN триметилсиланкарбонитрил

TOTU O-[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N, N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат

TsOH пара-толуолсульфоновая кислота

СВЭЖХ сверхэффективная жидкостная хроматография

**Торговые марки**

Целит=Celite<sup>®</sup> (The Celite Corporation)=фильтрующая добавка на основе диатомитовой земли

Картридж PL Thiol=Stratosphere<sup>®</sup> SPE, PL-Thiol MP SPE+, 500 мг на 6 мл пробирку, 1,5 ммоль (стандартно)

NH<sub>2</sub> Isolute (= Isolute<sup>®</sup> NH<sub>2</sub>, Isolute<sup>®</sup> зарегистрирован для Argonaut Technologies, Inc.)=ионный обмен с аминогруппами на основе силикагеля

Нуклеозил=Nucleosil<sup>®</sup>, торговая марка Machery & Nagel, Düren, FRG для материалов ВЭЖХ

Мембрана ПТФЭ=Chromafil O-45/15MS политетрафторэтилен Macherey Nagel)

Температуру измеряли в градусах Цельсия. Если не указано иное, реакции проводили при к. т.

Фазовый разделитель: фазовый разделитель Biotage - Isolute (Part Nr: 120-1908-F для 70 мл и Part Nr: 120-1909-J для 150 мл)

Условия ТСХ: R<sub>f</sub> значения для ТСХ измеряли на ТСХ пластинах 5×10 см, силикагель F<sub>254</sub>, Merck, Дармштадт, Германия.

Аналитические способы

Условия ВЭЖХ:

Способ а: прибор ВЭЖХ: Agilent 1100 серии; колонка: Waters X-Bridge C18 2,5 мкм 3\*30 мм, элюент А: вода+0,1% TFA, В: ACN+0,1% TFA, градиент от 10 до 98% В за 3 мин, поток: 1,4 мл/мин

Способ б: прибор ВЭЖХ: Agilent 1100 серии; колонка: Waters X-Bridge C18 2,5 мкм 3\*50 мм, элюент А: вода+0,1% TFA, В: ACN+0,1% TFA, градиент от 10 до 98% В за 8,6 мин, поток: 1,4 мл/мин

Способ с: прибор ВЭЖХ: Agilent 1200 серии; колонка: Waters Eclipse XDB-C18 1,8 мкм 2,1\*30 мм, элюент А: вода+0,1% TFA, В: ACN+0,1% TFA, градиент от 5 до 100% В за 3 мин, поток: 1,4 мл/мин

Способ d: прибор ВЭЖХ: Agilent 1200 серии; Waters X-Bridge C18, 2,5 мкм, 3\*30

мм, элюент А: вода+7,3 мМ NH<sub>4</sub>OH; В: ACN +7,3 мМ NH<sub>4</sub>OH. Градиент от 10 до 98% В за 8,6 мин, поток: 1 мл/мин

Условия СВЭЖХ:

ЖХМС способ а: прибор СВЭЖХ/МС: Waters UPLC Acquity; колонка: Acquity HSS T3 1,8 мкм 2,1\* 50 мм при 50°C, элюент А: вода+0,05% HCOOH+3,75 мМ ацетата аммония, В: ACN+0,04% HCOOH, градиент: от 2 до 98% В за 1,4 мин, поток: 1,2 мл/мин (2 мин)

ЖХМС способ б: прибор СВЭЖХ/МС: Waters UPLC Acquity; колонка: Acquity HSS T3 1,8 мкм 2,1\* 50 мм при 60°C, элюент А: вода+0,05% HCOOH+3,75 мМ ацетата аммония, В: ACN+0,04% HCOOH, градиент: от 5 до 98% В за 1,4 мин, поток: 1 мл/мин (2 мин)

ЖХМС способ с: Agilent ВЭЖХ-МС; колонка: Ascentis Expresse 2,7 мкм 2,1\* 30 мм при 60°C, элюент А: вода+0,05% HCOOH+3,75 мМ ацетата аммония, В: ACN+0,04% HCOOH, градиент: от 2 до 98% В за 1,4 мин, поток: 1 мл/мин (2 мин)

ЖХМС способ d: Agilent ЖХМС : Waters SunFire C18, 2,5 мкм, 3\*30 мм, элюент А: вода+0,1% HCOOH; В: ACN +0,1% HCOOH. Градиент от 10 до 98% В за 2,5 мин, поток: 1,4 мл/мин

ЖХМС способ е: Waters СВЭЖХ Acquity; колонка: Acquity HSS T3 1,8 мкм, 2,1×50 мм при 60 °С, элюент А: вода+0,05% HCOOH+3,75 мМ ацетата аммония, В: MeCN+0,04% HCOOH, градиент: от 10 до 95% В за 1,5 мин, поток: 1,0 мл/мин

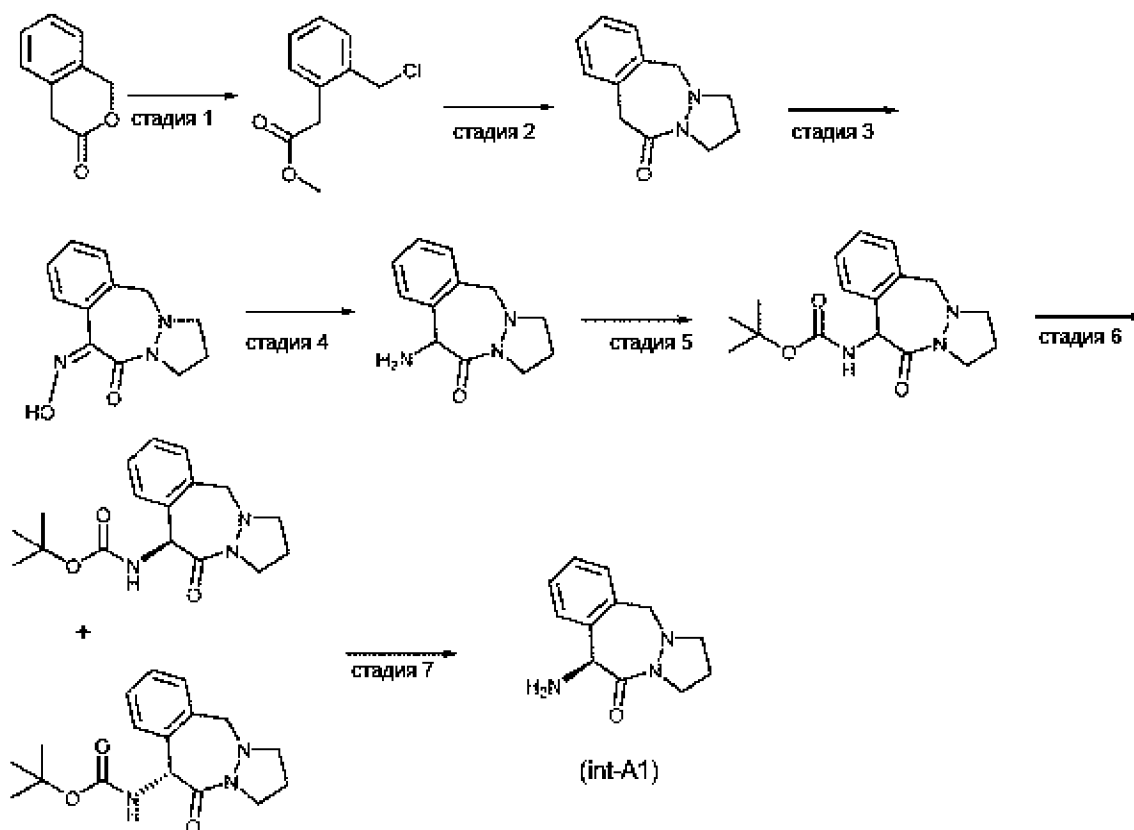
ЖХМС способ f: Waters СВЭЖХ Acquity; колонка: Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, при 60 °С, элюент А: вода+0,05% HCOOH+3,75 мМ ацетата аммония, В: MeCN+0,04% HCOOH, градиент: от 5 до 98% В за 9,4 мин удержания 0,4 мин, поток: 0,8 мл/мин

ЖХМС способ g: Agilent ЖХМС; колонка: Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, при 60 °С, элюент А: H<sub>2</sub>O+0,05% TFA; В: MeCN+0,035% TFA. Градиент: от 10 до 100% В в 1,35 мин, поток: 0,9 мл/мин.

*Синтез промежуточных соединений*

**Промежуточные соединения типа А**

Синтез (S)-10-амино-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (int-A1)



Стадия 1: Тионилхлорид (14,8 мл, 202 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к суспензии изохроман-3-она (15 г, 101 ммоль) в метаноле (150 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, а затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный материал растворяли в этилацетате и промывали нас. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением метил-2-(2-(хлорметил)фенил)ацетата.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,44-7,47 (м, 1H), 7,27-7,36 (м, 3H), 4,80 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,63 (с, 3H).

Стадия 2: Пиразолидина дигидрохлорид (14,2 г, 98 ммоль) добавляли при к. т. к раствору метил-2-(2-(хлорметил)фенил)ацетата (19,4 г, 98 ммоль) в DMF (500 мл), а затем DPEA (85 мл, 488 ммоль), йодид натрия (14,6 г, 98 ммоль) и ацетат натрия (32,0 г, 391 ммоль). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный материал растворяли в этилацетате и промывали нас. раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (10-20% этилацетата в толуоле) с получением 2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11(1H)-она. ЖХМС (способ d)  $m/z$  203,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=1,35$  мин,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,14-7,26 (м, 3H), 7,03 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,84 (ушир. с, 2H), 3,48 (т,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,19 (т,  $J=6,7$  Гц, 2H), 2,19 (квин.,  $J=7,0$  Гц, 2H).

Стадия 3: 1 М раствор LiHMDS в THF (93 мл, 93 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к раствору 2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11(1H)-она (14,0 г, 62 ммоль) и изопентилнитрита (10,8 мл, 81 ммоль) в THF (750 мл), и раствор

перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в этилацетате, промывали нас. раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (10-90% этилацетата в толуоле с 0,1% Et<sub>3</sub>N) с получением смеси (Z) и (E)-10-(гидроксиимино)-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11(1H)-она. ЖХМС (способ d) m/z 232,0 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,90 и 1,06 мин.

Стадия 4: Цинковую пыль (10,9 г, 166 ммоль) добавляли при к. т. к раствору (Z) и (E)-10-(гидроксиимино)-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11(1H)-она (9,6 г, 42 ммоль) в AcOH (300 мл) и 10% HCl водн. растворе (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 10-амино-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11(1H)-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

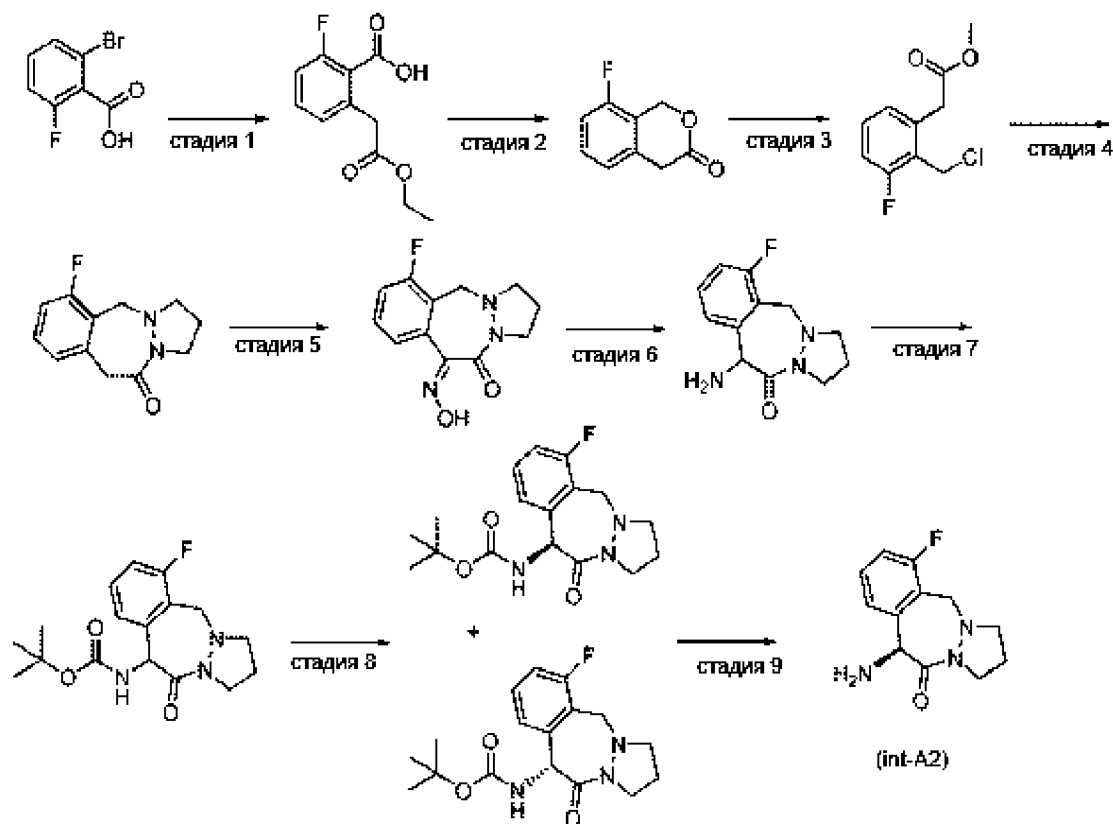
Стадия 5: Вос<sub>2</sub>O (9,0 г, 41 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,0 г, 124 ммоль) добавляли при к. т. к раствору 10-амино-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11(1H)-она (29,2 г, 41 ммоль) в диоксане (400 мл) и воде (200 мл), и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и обрабатывали этилацетатом и нас. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (0-80% этилацетата в циклогексане) с получением рацемического *трет*-бутил-11-оксо-1,2,3,5,10,11-гексагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-илкарбамата.

Стадия 6 (хиральное разделение); два энантиомера *трет*-бутил-11-оксо-1,2,3,5,10,11-гексагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-илкарбамат разделяли методом хиральной ВЭЖХ (прибор Thar SFC-200, подвижная фаза: scCO<sub>2</sub>/EtOH 85:15, колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм) с получением *трет*-бутил(S)-(11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (энантиомерный избыток ≥ 99,5%) и *трет*-бутил(R)-(11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (энантиомерный избыток ≥ 99,5%). Аналитические данные для *трет*-бутил(S)-(11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата: ЖХМС (способ b) m/z 318,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,03 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,15-7,27 (м, 2H), 7,05 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,42 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,42-3,60 (м, 2H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,13-3,21 (м, 1H), 2,27-2,41 (м, 1H), 2,04-2,16 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 7: *трет*-бутил(S)-(11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамат (17,7 г, 56 ммоль) обрабатывали 4 M HCl в диоксане (250 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением (S)-10-амино-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (**int-A1**) в виде соли HCl. ЖХМС (способ b) m/z 218,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,40 мин. Стереохимия подтверждена рентгеновским анализом: [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -105,7 (с=1,0, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 8,89 (ушир. с, 3H), 7,29-

7,39 (м, 2H), 7,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,55-3,62 (м, 2H), 3,18-3,29 (м, 2H), 2,29-2,44 (м, 1H), 2,12-2,19 (м, 1H).

Синтез (S)-10-амино-6-фтор-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (int-A2)



Стадия 1: Этилацетоацетат (17,7 мл, 140 ммоль), а затем 2-бром-6-фторбензойную кислоту (15,3 г, 70 ммоль) и CuBr (10,0 г, 70 ммоль) добавляли при к. т. к раствору NaOEt в EtOH (полученный путем растворения металлического Na (4,83 г, 210 ммоль) в абс. EtOH (400 мл)). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч и после охлаждения до комнатной температуры фильтровали над слоем Celite®. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разделяли между 2 н HCl и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой затем обрабатывали нас. NaHCO<sub>3</sub> до достижения основного pH. Водный слой промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, подкисляли 2 н HCl до pH 1 и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-6-фторбензойной кислоты. ЖХМС (способ b) m/z 226,5 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,65 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 13,40 (ушир. с, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 7,17-7,26 (м, 2H), 4,06 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Этилхлоркарбонат (4,4 мл, 46 ммоль) добавляли при 0°C к раствору 2-(2-этокси-2-оксоэтил)-6-фторбензойной кислоты (9,5 г, 42 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (6,4 мл, 46 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (84 мл). После перемешивания при к. т. в течение 2 ч, смесь гасили добавлением 1 н HCl и смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение

растворяли в THF (100 мл) и добавляли холодный (0°C) NaBH<sub>4</sub> (3,2 г, 84 ммоль) в H<sub>2</sub>O (34 мл) при -15°C. После перемешивания при -15°C в течение 1 ч смесь гасили добавлением 1 н HCl и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органические слои промывали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенное промежуточное соединение нагревали вместе с TsOH·H<sub>2</sub>O (399 мг, 2,1 ммоль) в PhMe (100 мл) при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали, разбавляли Et<sub>2</sub>O и промывали нас. NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением 8-фторизохроман-3-она. ЖХМС (способ б) m/z 167,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,71 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,33-7,46 (м, 1H), 7,10-7,23 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 3,87 (с, 2H).

Стадия 3: Тионилхлорид (0,88 мл, 12,0 ммоль) добавляли по каплям при 0°C к суспензии 8-фторизохроман-3-она (1,0 г, 6,0 ммоль) в MeOH (10 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали толуолом, промывали водой, а затем нас. NaHCO<sub>3</sub> до pH 6-7. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением метил-2-(2-(хлорметил)-3-фторфенил)ацетата, который использовали сразу на следующей стадии. ЖХМС (способ б) m/z 240,1 [M+Na]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,01 мин. <sup>1</sup>H ЯМР ((400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,33-7,50 (м, 1H), 7,10-7,27 (м, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,63 (с, 3H).

Стадия 4: Смесь метил-2-(2-(хлорметил)-3-фторфенил)ацетата (1,0 г, 4,6 ммоль), пиразолидина дигидрохлорида (0,67 г, 4,6 ммоль), DIPEA (4,0 мл, 23 ммоль), NaI (0,69 г, 4,6 ммоль) и NaOAc (1,52 г, 18,5 ммоль) в DMF (45 мл) перемешивали в микроволновой печи при 200°C в течение 10 мин. После охлаждения до к. т. реакцию смесь обрабатывали этилацетатом и экстрагировали нас. NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой промывали соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (25-50% этилацетата в циклогексане) с получением 6-фтор-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-11(1H)-она. ЖХМС (способ б) m/z 221,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,78 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,20 (дд, J=7,3, 6,6 Гц, 1H), 7,02-7,09 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,49 (т, J=7,3 Гц, 2H), 3,32 (с, 2H), 3,24 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,18-2,22 (м, 2H).

Стадия 5: 1 M LiHMDS в THF (3,4 мл, 3,4 ммоль) добавляли по каплям при 0 °C к смеси 6-фтор-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-11(1H)-она (300 мг, 1,4 ммоль) и изопентилнитрита (330 мкл, 2,5 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, перед этим ее обрабатывали нас. раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением (E/Z)-6-фтор-10-(гидроксиимино)-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-11(1H)-она, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХМС (способ б) m/z 250,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,66 мин.

Стадия 6: Смесь (E/Z)-6-фтор-10-(гидроксиимино)-2,3,5,10-тетрагидробензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-11(1H)-она (141 г, 566 ммоль)

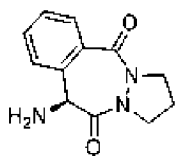
гидрировали (4 бар) над 10% Pd/C (16 г) в смеси этанола (3,3 л) и 1 М HCl (0,9 л) при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 10-амино-6-фтор-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она в виде соли HCl, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (способ b)  $m/z$  236,2 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R=0,43$  мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 9,03 (с, 3H), 7,42 (к, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,56-3,64 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 2H), 2,34-2,44 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 1H).

Стадия 7: Раствор Woc<sub>2</sub>O (151 г, 680 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) добавляли при к. т. к раствору 10-амино-6-фтор-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (соль HCl, 154 г, 567 ммоль) и DIPEA (352 мл, 1984 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,4 л). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем ее обрабатывали водой, водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, объединенные органические фазы сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (25% EtOH в гептанах) с получением рацемического *трет*-бутил(6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата.

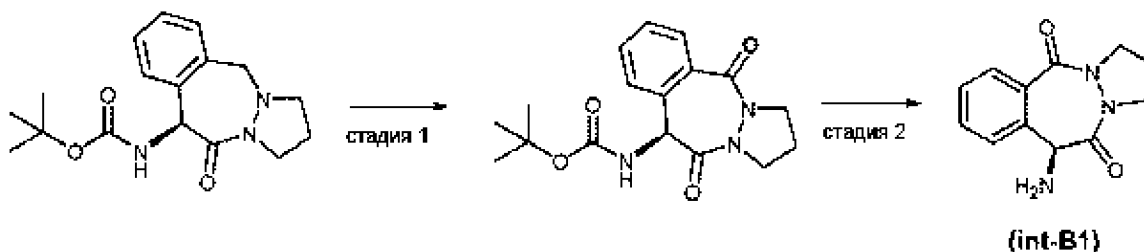
Стадия 8 (хиральное разделение); два энантиомера *трет*-бутил(6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата разделяли методом ВЭЖХ (Bayer CC50 SMB unit, подвижная фаза: ацетонитрил/метанол 1:1, колонка: Chiralpak AD, 8 x (10×100 мм)) с получением *трет*-бутил(S)-(6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (энантиомерный избыток > 99,5%) и *трет*-бутил(R)-(6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (энантиомерный избыток > 99,5%). Аналитические данные для *трет*-бутил(S)-(6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата: ЖХМС (способ b)  $m/z$  336,2 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R=1,04$  мин.  $[\alpha]_D^{23}$  -57,2 (с=1,0, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,25-7,30 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 6,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,51-3,56 (м, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H), 2,33-2,42 (м, 1H), 2,07-2,14 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 9: Смесь *трет*-бутил(S)-(6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (1,3 г, 4,0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) обрабатывали при 0°C 4 М HCl в диоксане (20 мл, 80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Et<sub>2</sub>O добавляли, полученный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением (S)-10-амино-6-фтор-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (**int-A2**) в виде соли HCl. ЖХМС (способ b)  $m/z$  236,2 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R=0,44$  мин.  $[\alpha]_{23}^D$  -99,0 (с=1,0, MeOH). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 9,03 (с, 3H), 7,42 (к, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,56-3,64 (м, 2H), 3,23-3,32 (м, 2H), 2,34-2,44 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 1H).

### Промежуточные соединения типа В



Синтез (S)-10-амино-2,3-дигидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-5,11(10H)-диона (**int-B1**)



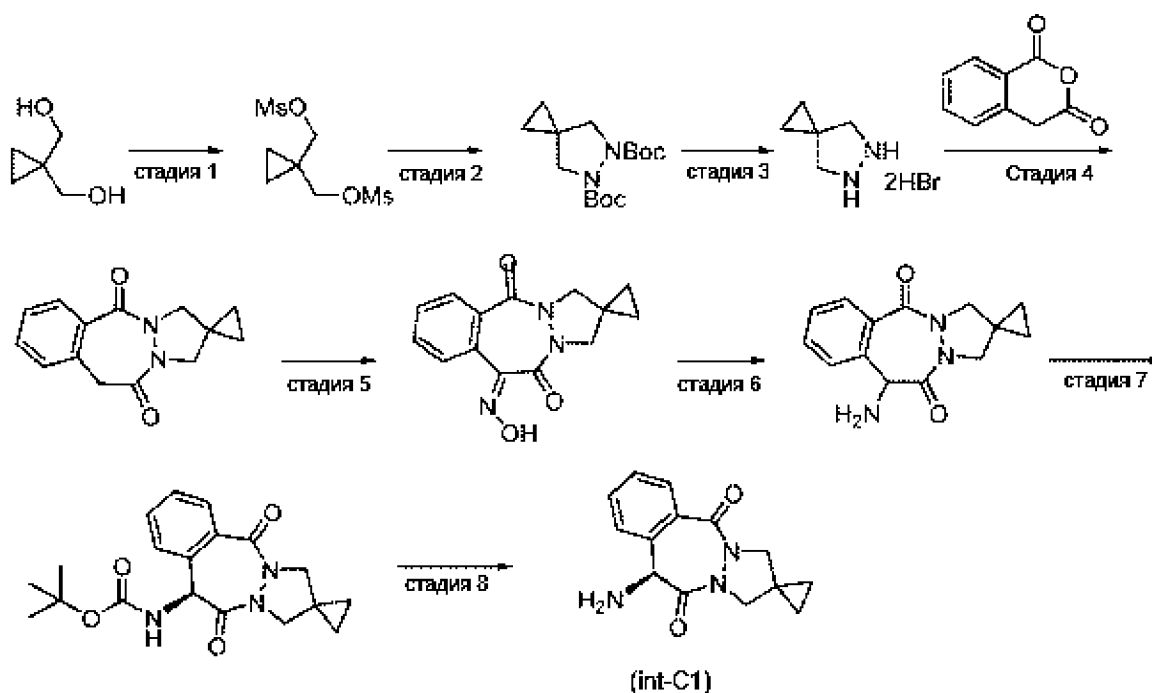
Стадия 1: Перйодат натрия (36,8 г, 172 ммоль) в воде (380 мл) добавляли при к. т. в течение 15 мин к смеси *трет*-бутил(S)-(11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (13,6 г, 43 ммоль) и гидрата оксида рутения (IV) (650 мг, 4,3 ммоль) в этилацетате (430 мл). После добавления полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин перед тем, как ее обрабатывали водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические слои затем обрабатывали углем и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой и соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением *трет*-бутил(S)-(5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  332,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,90$  мин.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -102,3$  ( $c=1,0$ , MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 7,78 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,54-7,68 (м, 2H), 7,40-7,52 (м, 2H), 5,67 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,27 (дт,  $J=10,8$ , 7,2 Гц, 1H), 3,99-4,09 (м, 1H), 3,61 (дт,  $J=10,4$ , 7,3 Гц, 1H), 3,12-3,27 (м, 1H), 2,08-2,18 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 2: 4 М HCl в диоксане (151 мл, 604 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил(S)-(5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамата (10 г, 30 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (151 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и суспендировали в  $\text{Et}_2\text{O}$ , а затем выпаривали с удалением остаточного HCl. В заключение, неочищенное вещество растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$ , фильтровали и полученное твердое вещество сушили в вакууме с получением (S)-10-амино-2,3-дигидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-5,11(10H)-диона (**int-B1**) в виде соли HCl. ЖХМС (способ b)  $m/z$  232,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,32$  мин.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -145,0$  ( $c=1,0$ , MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 9,24 (с, 3H), 7,87 (дд,  $J=7,7$ , 1,2 Гц, 1H), 7,75 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,58 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,30 (дт,  $J=11,0$ , 7,5 Гц, 1H), 4,09 (ддд,  $J=10,9$ , 7,9, 4,8 Гц, 1H), 3,55-3,61 (м, 1H), 3,28-3,33 (м, 1H), 2,01-2,26 (м, 2H).

#### Промежуточные соединения типа С

Синтез (S)-10-амино-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-



циклопропан]-5,11(10H)-диона (**int-C1**)

Стадия 1: Раствор MsCl (57,2 мл, 734 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 мл) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  к раствору циклопропан-1,1-диилдиметанола (25,0 г, 245 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (136 мл, 979 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем добавляли 1 М HCl (900 мл) и смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали до объема 100-150 мл. Добавляли гексан и полученный осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме с получением циклопропан-1,1-диилбис(метилен)диметансульфоната.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 4,14 (с, 4H), 3,19 (с, 6H), 0,77 (с, 4H).

Стадия 2: Раствор ди-*tert*-бутилгидразин-1,2-дикарбоксилата (18,6 г, 80 ммоль) в сухом DMF (65 мл) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  к суспензии NaH (60% дисперсии в масле, 6,7 г, 168 ммоль) в сухом DMF (40 мл) и суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. После добавления циклопропан-1,1-диилбис(метилен)диметансульфоната (20,7 г, 80 ммоль) реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем ее выливали на лед и воду (1,3 л). Образованный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением ди-*tert*-бутил-5,6-дiazаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксилата. ЖХМС (способ г)  $m/z$  619,4 [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ ,  $t_{\text{R}}=1,57$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 3,56 (д,  $J=10,6$  Гц, 2H), 3,17 (д,  $J=10,6$  Гц, 2H), 1,41 (с, 18H), 0,63-0,68 (м, 4H).

Стадия 3: Раствор бромистоводородной кислоты (33 вес.% в  $\text{AcOH}$ , 38,5 мл, 0,22 моль) медленно добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору ди-*tert*-бутил-5,6-дiazаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксилата (12 г, 40 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) и смесь перемешивали при к. т. в

течение 16 ч. После охлаждения до 0 °С твердое вещество отфильтровывали, промывали Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме с получением 5,6-дiazаспиро[2.4]гептана дигидробромида. ЖХМС (способ г) m/z 99,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,26 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,80 (ушир. с, 4H), 3,06 (с, 4H), 0,76 (с, 4H).

Стадия 4: 5,6-Дiazаспиро[2.4]гептана дигидробромид (5,2 г, 20 ммоль) добавляли при к. т. к раствору гомофталевого ангидрида (3,3 г, 20 ммоль) в AcOH (35 мл) и пиридине (18 мл). Раствор затем перемешивали при 130 °С в течение 20 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывали 10% HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (20-50% этилацетата в гексане) с получением 1H-спиро[бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-5,11(3H,10H)-диона. ЖХМС (способ г) m/z 243,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,11 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,79 (дд, J=7,7 Гц, 1,4, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 2H), 4,20 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,88 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,46-3,57 (м, 2H), 3,23 (д, J=10,5 Гц, 1H), 0,75-0,79 (м, 4H).

Стадия 5: 1 M LiHMDS в THF (26 мл, 26 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С к суспензии 1H-спиро[бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-5,11(3H,10H)-диона (4,1 г, 17 ммоль) и изопентилнитрита (3,4 мл, 26 ммоль) в THF (34 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. AcOH добавляли и смесь дважды выпаривали в вакууме с получением смеси (Z) и (E)-10-(гидроксиимино)-1H-спиро[бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-5,11(3H,10H)-диона, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (способ г) m/z 272,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,10 и 1,13 мин.

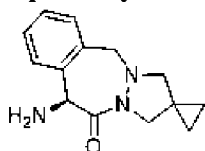
Стадия 6: 4 M HCl (4,3 мл, 17 ммоль) добавляли при к. т. к смеси неочищенного (Z, E)-10-(гидроксиимино)-1H-спиро[бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-5,11(3H,10H)-диона (4,6 г, 17,0 ммоль) в AcOH (92 мл). Смесь затем охлаждали до 0 °С и медленно добавляли Zn порошок (4,5 г, 68 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Неорганические остатки цинка отфильтровывали и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали, повторно растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали 10% NaOH, соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-4% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>)) с получением *rac.* 10-амино-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-5,11(10H)-диона. ЖХМС (способ г) m/z 258,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,79 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,73-7,78 (м, 2H), 7,62 (тд, J=7,6, 1,4, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,21 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,88 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,54 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,27 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,28 (с, 2H), 0,70-0,85 (м, 4H).

Стадия 7. Вос<sub>2</sub>O (76 г, 347 ммоль) добавляли при комнатной температуре к *rac.* 10-амино-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-5,11(10H)-диону (68 г, 231 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 г, 1,04 моль) в диоксане/воде (смесь 1:1, 1,4 л) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Образованный осадок

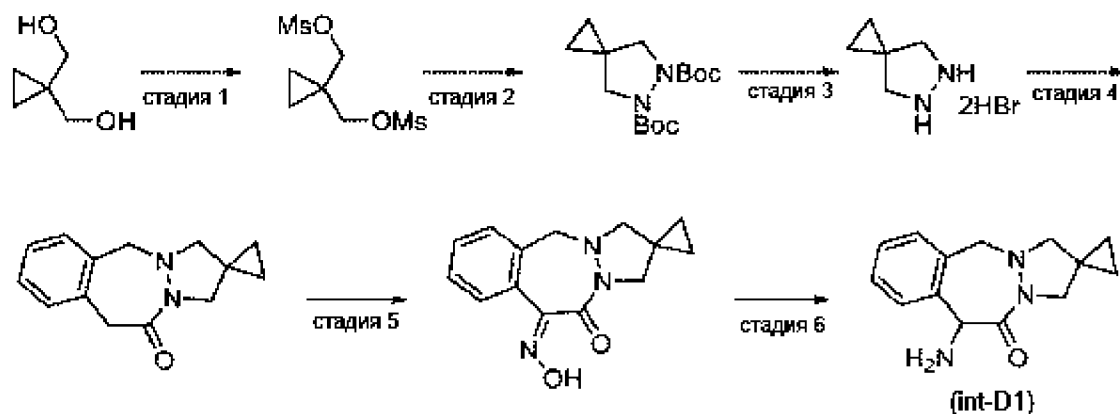
отфильтровывали, дважды промывали водой и сушили в вакууме. Твердое вещество растворяли в диоксане, содержащем 3% муравьиную кислоту, и энантимеры разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ (прибор Thar SFC-200, подвижная фаза:  $\text{scCO}_2/\text{EtOH}$  70:30, колонка: Chiralpak IC, 5 мкМ, 250×30 мм) с получением (S)-энантиомера (>99,5% э. и.) и (R)-энантиомера (>99,5% э. и.). Аналитические данные для *трет*-бутил(S)-(5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамата. ЖХМС (способ e)  $m/z$  358,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=1,05$  мин.  $[\alpha]^{23}_D -125,0$  ( $c=1,0$ , MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,81 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,61-7,71 (м, 2H), 7,45-7,51 (м, 2H), 5,74 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 4,21 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,90 (д,  $J=10,7$  Гц, 1H), 3,62 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,27 (д,  $J=10,7$  Гц, 1H), 1,42 (с, 9H), 0,71-0,82 (м, 4H).

Стадия 8. *трет*-Бутил(S)-(5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамат (2,0 г, 5,6 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (28 мл) и обрабатывали  $0^\circ\text{C}$  4 M HCl в диоксане (28 мл, 112 ммоль). После перемешивания при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и выпаривали. Затем его растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$ , образованный осадок отфильтровывали и сушили в вакууме с получением (S)-10-амино-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepин-2,1'-циклопропан]-5,11(10H)-диона (**int-C1**) в виде соли HCl. ЖХМС (способ b)  $m/z$  258,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,46$  мин.  $[\alpha]^{23}_D -160,4$  ( $c=1,0$ , MeOH).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,33 (ушир. с, 3H), 7,89 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,75 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,60 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,26 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,91 (д,  $J=10,9$  Гц, 1H), 3,53 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 3,42 (д,  $J=10,3$  Гц, 1H), 0,74-0,89 (м, 4H).

### Промежуточные соединения типа D



Синтез 10-Амино-5,10-дигидро-1H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepин-2,1'-циклопропан]-11(3H)-она (**int-C1**)



Стадия 1: К раствору циклопропан-1,1-диилдиметанола (25,0 г, 245 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (136 мл, 979 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли раствор  $\text{MsCl}$  (57,2 мл, 734 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 мл) и охлаждающую ванну удаляли. После перемешивания при к. т. в течение 16 ч добавляли 1 н  $\text{HCl}$  (900 мл) и смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Раствор затем концентрировали до объема 100-150 мл и добавляли гексан. Коричневатые кристаллы отфильтровывали, промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -гексаном, гексаном и сушили под высоким вакуумом с получением циклопропан-1,1-диилбис(метилен)диметансульфоната.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 4,14 (с, 4H), 3,19 (с, 6H), 0,77 (с, 4H).

Стадия 2: Раствор ди-*трет*-бутилгидразин-1,2-дикарбоксилата (18,6 г, 80 ммоль) в безводном DMF (65 мл) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к суспензии  $\text{NaN}$  (6,72 г, 168 ммоль) в безводном DMF (40 мл). Суспензию перемешивали при к. т. в течение 1 ч перед добавлением твердого циклопропан-1,1-диилбис(метилен)диметансульфоната (20,7 г, 80 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в лед и воду (1,3 л), твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили под высоким вакуумом с получением ди-*трет*-бутил-5,6-дiazаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксилата.  $m/z$  619  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 3,56 (д, 2H), 3,17 (д, 2H), 1,41 (с, 18H), 0,66 (м, 4H).

Стадия 3: Раствор бромистоводородной кислоты (33 вес.% в  $\text{AcOH}$ , 38,5 мл) медленно добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору ди-*трет*-бутил-5,6-дiazаспиро[2.4]гептан-5,6-дикарбоксилата (11,9 г, 40 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и отфильтровывали. Твердое вещество промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили под высоким вакуумом с получением 5,6-дiazаспиро[2.4]гептан дигидробромида.  $m/z$  99  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 7,80 (ушир. с, 4H), 3,06 (с, 4H), 0,76 (с, 4H).

Стадия 4: Смесь метил-2-(2-(хлорметил)фенил)ацетата (2,38 г, 12 ммоль), 5,6-дiazаспиро[2.4]гептана дигидробромида (3,74 г, 14,4 ммоль), безводного  $\text{MeOH}$  (30 мл) и  $\text{DIPEA}$  (10,5 мл, 60 ммоль) нагревали при  $150^\circ\text{C}$  в течение 5 ч в микроволновой печи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водой и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Собранные органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-70% этилацетата в гексане) с получением 5,10-дигидро-1H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-11(3H)-она.  $m/z$  229  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=1,26$  мин (ЖХМС условие а),  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 7,20 (м, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,07 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,86 (ушир. с, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,23 (ушир. с, 2H), 0,76 (м, 4H).

Стадия 5: Изоамилнитрит (0,646 мл, 4,80 ммоль) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору 5,10-дигидро-1H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-11(3H)-она (913 мг, 4 ммоль) в THF (10 мл), а затем добавляли  $\text{LiHMDS}$  (1 М в THF, 5,60 мл, 5,60 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч реакцию гасили

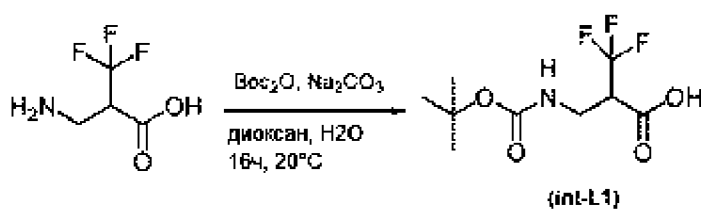
добавлением воды и смесь концентрировали. Неочищенный продукт растирали с Et<sub>2</sub>O, твердое вещество отфильтровывали и промывали Et<sub>2</sub>O. Затем его растворяли в этилацетате и промывали нас. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, собранные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения в виде смеси изомеров (Z, E): (Z, E)-10-(гидроксиимино)-5,10-дигидро-1H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-11(3H)-она. m/z 258 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,14 мин (ЖХМС условие а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 11,49+11,46 (с, 1H), 7,64 и 7,30 (м, 4H), 4,34 (ушир. с, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,14 (ушир. с, 2H), 0,78 (м, 4H).

Стадия б: Цинковую пыль (1,0 г, 15,9 ммоль) медленно добавляли при 0°C к смеси 4 н HCl (1 мл) и (Z, E)-10-(гидроксиимино)-5,10-дигидро-1H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-11(3H)-она (1,03 г, 3,98 ммоль) в AcOH (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Затем смесь фильтровали с удалением цинка и твердые вещества промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат обрабатывали 1 н NaOH и водную фазу экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фазы сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0-10% MeOH в (1% NH<sub>4</sub>OH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)) с получением 10-амино-5,10-дигидро-1H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-11(3H)-она. m/z 244 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,90 мин (ЖХМС условие а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,80 (м, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,03 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,42 (д, 1H), 3,36 (д, 1H), 2,86 (д, 1H), 2,05 (с, 2H), 0,85 (м, 2H), 0,74 (м, 1H), 0,66 (м, 1H).

Хиральное разделение, как описано для промежуточных соединений типа А и типа С (через защиту ВОС, хиральное разделение и снятие защитных групп ВОС), позволяет выделять промежуточное соединение типа D.

### Промежуточные соединения типа L

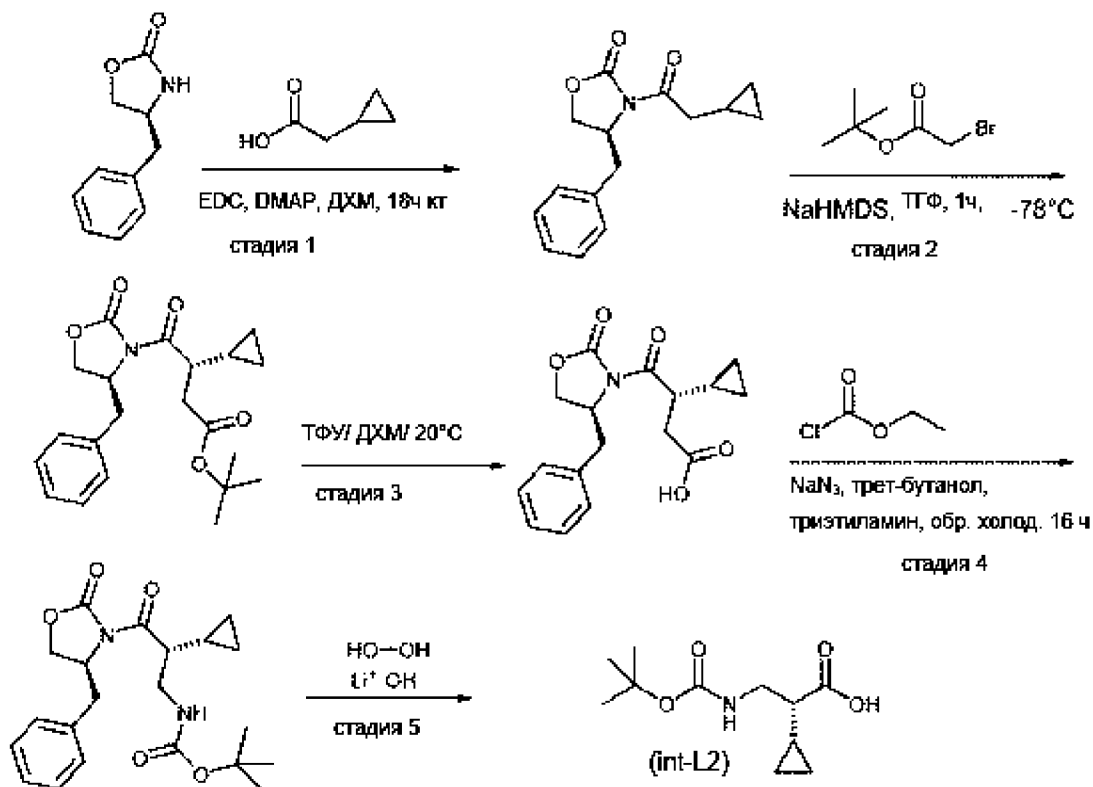
Синтез 2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-3,3,3-трифторпропановой кислоты (int-L1)



К смеси 2-(аминометил)-3,3,3-трифторпропановой кислоты (15 г, 95 ммоль) в диоксане (300 мл) добавляли воду (300 мл), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,5 г, 430 ммоль) и Boc<sub>2</sub>O (33,3 мл, 143 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и смесь подкисляли 1 н HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (способ е) M/z 256 [M-H]<sup>-</sup>; t<sub>R</sub>=2,70 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 13,5 (с, 1H), 7,17 (м, 1H), 3,49 (м, 1H),

3,37 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Синтез (R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилпропановой кислоты (int-L2)



Стадия 1: EDC (6,5 г, 33,9 ммоль) затем добавляли при к. т. к смеси (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (3,0 г, 5,64 ммоль), DMAP (3,1 г, 25,4 ммоль) и 2-циклопропилуксусной кислоты (2,36 мл, 25,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали водой, 1 н HCl, 1 н NaOH и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением (S)-4-бензил-3-(2-циклопропилацетил)оксазолидин-2-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (способ б) m/z 260,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,05 мин. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +90,6 (с=1,0, MeOH); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м. д. 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,28 (м, 1H), 7,25 – 7,23 (м, 2H), 4,78 – 4,70 (м, 1H), 4,28 – 4,19 (м, 2H), 3,36 (дд, J=13,4, 3,2 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=17,0, 6,7 Гц, 1H), 2,89 – 2,75 (м, 2H), 1,31 – 1,14 (м, 1H), 0,69 – 0,59 (м, 2H), 0,31 – 0,22 (м, 2H).

Стадия 2: 1 М NaHMDS в THF (8,68 мл, 8,68 ммоль) добавляли по каплям при -78°C к раствору (S)-4-бензил-3-(2-циклопропилацетил)оксазолидин-2-она (1,5 г, 5,78 ммоль) в THF (8 мл). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (1,55 мл, 10,41 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем ее гасили добавлением нас. NH<sub>4</sub>Cl и оставляли нагреваться до к. т. Смесь экстрагировали этилацетатом, органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали методом хроматографии (5-20% этилацетата в циклогексане) с получением

*трет*-бутил(S)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-циклопропил-4-оксобутаноата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  374,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,29$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м. д. 7,38 – 7,27 (м, 5H), 4,71 (тд,  $J=6,7, 3,3$  Гц, 1H), 4,22 – 4,13 (м, 2H), 3,79 – 3,70 (м, 1H), 3,39 (дд,  $J=13,4, 3,2$  Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J=16,8, 10,8$  Гц, 1H), 2,73 (дд,  $J=13,4, 10,3$  Гц, 1H), 2,59 (дд,  $J=16,8, 4,3$  Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,01 – 0,89 (м, 1H), 0,61 – 0,48 (м, 2H), 0,48 – 0,40 (м, 1H), 0,35 – 0,18 (м, 1H).

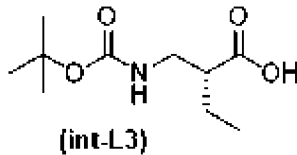
Стадия 3: TFA (4,54 мкл, 58,9 ммоль) добавляли при к. т. к раствору *трет*-бутил(S)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-циклопропил-4-оксобутаноата (1,1 г, 2,95 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (25 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали, остаток растворяли в  $CH_2Cl_2$  и снова концентрировали. Это повторяли с использованием  $Et_2O$  с удалением оставшейся части TFA и получали (S)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-циклопропил-4-оксобутановую кислоту. ЖХМС (способ b)  $m/z$  318,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,90$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 12,31 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,29-7,22 (м, 1H), 4,75-4,64 (м, 1H), 4,34 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,15 (дд,  $J=8,9, 2,3$  Гц, 1H), 3,70 (ддд,  $J=10,2, 8,9, 4,6$  Гц, 1H), 2,99 (дд,  $J=13,6, 3,3$  Гц, 1H), 2,90-2,73 (м, 2H), 2,55 (дд,  $J=16,9, 4,7$  Гц, 1H), 0,95-0,84 (м, 1H), 0,51-0,41 (м, 1H), 0,41-0,31 (м, 2H), 0,26-0,16 (м, 1H).

Стадия 4: Добавляли этилхлорформиат (480 мг, 4,42 ммоль) при  $0^\circ C$  к раствору (S)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-циклопропил-4-оксобутановой кислоты (1,275 мг, 4,02 ммоль) и триэтиламина (672 мкл, 4,82 ммоль) в ацетоне (40 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 1 ч. Затем раствор  $NaN_3$  (522 мг в 10 мл  $H_2O$ ) добавляли к реакционной смеси при  $0^\circ C$  и смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли и остаток экстрагировали  $Et_2O$ . Органическую фазу сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали. К остатку добавляли толуол (80 мл) и 40 мл растворителя отгоняли для азеотропного удаления остаточной воды. *трет*-Бутанол (20 мл) добавляли к реакционной смеси перед перемешиванием с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. растворитель удаляли и остаток растворяли в  $CH_2Cl_2$ , промывали 2 н HCl, водой и соевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением *трет*-бутил((R)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-циклопропил-3-оксопропил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  389,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,16$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,36-7,28 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 3H), 6,95 (т,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,36-4,27 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 1H), 1,35 (с, 9H), 1,10-0,93 (м, 1H), 0,56-0,44 (м, 1H), 0,42-0,31 (м, 1H), 0,26-0,11 (м, 2H).

Стадия 5: Пероксид водорода (1,1 мл, 10,81 ммоль) добавляли при  $0^\circ C$  к смеси *трет*-бутил((R)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-циклопропил-3-оксопропил)карбамата (1,4 г, 3,60 ммоль) в THF (8 мл), а затем LiOH (302 мг, 7,21 ммоль) и воду (0,7 мл), и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем обрабатывали при  $0^\circ C$  нас.  $NaHSO_3$  (4 мл) и нас.  $NaHCO_3$  (10 мл). THF удаляли при пониженном давлении и водный слой (pH 10) промывали  $CH_2Cl_2$ .

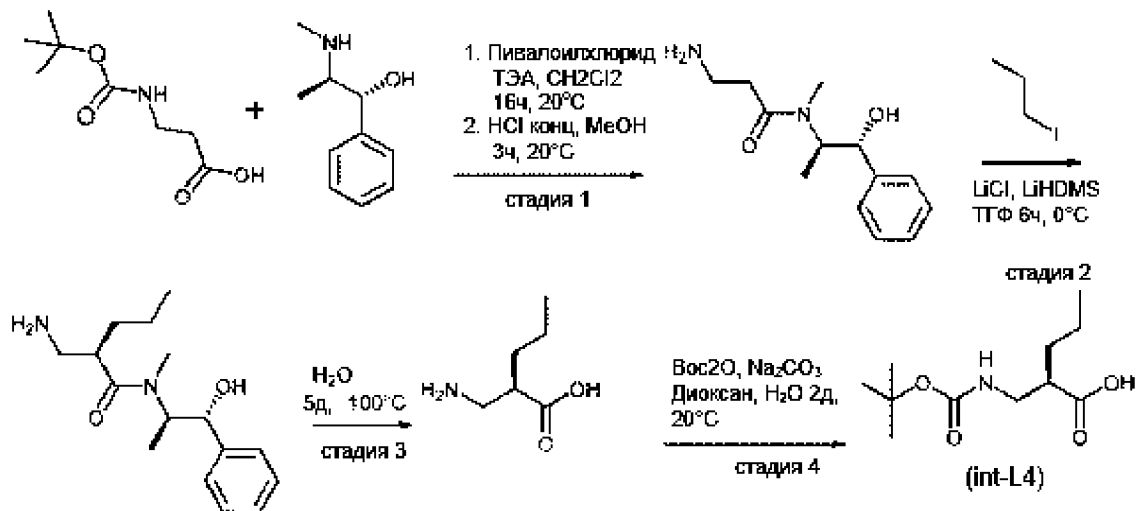
Водный слой затем охлаждали до 0°C и подкисляли 4 н HCl и 10% KHSO<sub>4</sub> до pH 2. Его экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением масла, которое кристаллизовали всю ночь. Перекристаллизацией из гексана получали (R)-3-((*mpem*-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилпропановую кислоту (**int-L2**). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 12,12 (с, 1H), 6,78 (т, J=6,0 Гц, 1H), 3,21-2,96 (м, 2H), 1,81-1,62 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 0,89-0,69 (м, 1H), 0,55-0,31 (м, 2H), 0,26-0,08 (м, 2H).

Синтез (R)-2-(((*mpem*-бутоксикарбонил)амино)метил)бутановой кислоты (**int-L3**)



(R)-2-(((*mpem*-Бутоксикарбонил)амино)метил)бутановую кислоту (**int-L3**) получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза ((*mpem*-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилпропановой кислоты (**int-L2**), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли масляной кислотой. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 12,12 (с, 1H), 6,80 (т, J=4,7 Гц, 1H), 3,15-3,04 (м, 1H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 1H), 1,54-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Синтез (R)-2-(((*mpem*-бутоксикарбонил)амино)метил)пентановой кислоты (**int-L4**)



Стадия 1: Пивалоилхлорид (3,25 мл, 26,4 ммоль) добавляли к раствору Вос-бетааланина (5 г, 26,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и ТЕА (3,87 мл, 27,7 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли ТЕА (5,52 мл, 39,6 ммоль), а затем раствор (1R, 2R)-псевдоэфедрина (4,37 г, 26,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в смеси 1:1 MeOH/H<sub>2</sub>O (30 мл). HCl конц. (22,5 мл) добавляли к раствору при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде и промывали этилацетатом/циклогексаном (1/1). Водную фазу делали



основной (рН 12) при помощи 50% NaOH и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Бесцветное масло кристаллизовали из толуола с получением 3-амино-N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-N-метилпропанамида. ЖХМС (способ е)  $m/z$  237,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,40$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 7,41-7,20 (м, 5H), 4,55-4,40 (м, 1H), 4,03-3,85 (м, 1H), 2,83+2,75 (с, 3H), 2,73-2,61 (м, 2H), 2,46-2,25 (м, 2H), 1,49 (с, 1H), 0,88 +0,82 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H) ( $\text{NH}_3^+$  не обнаружен).

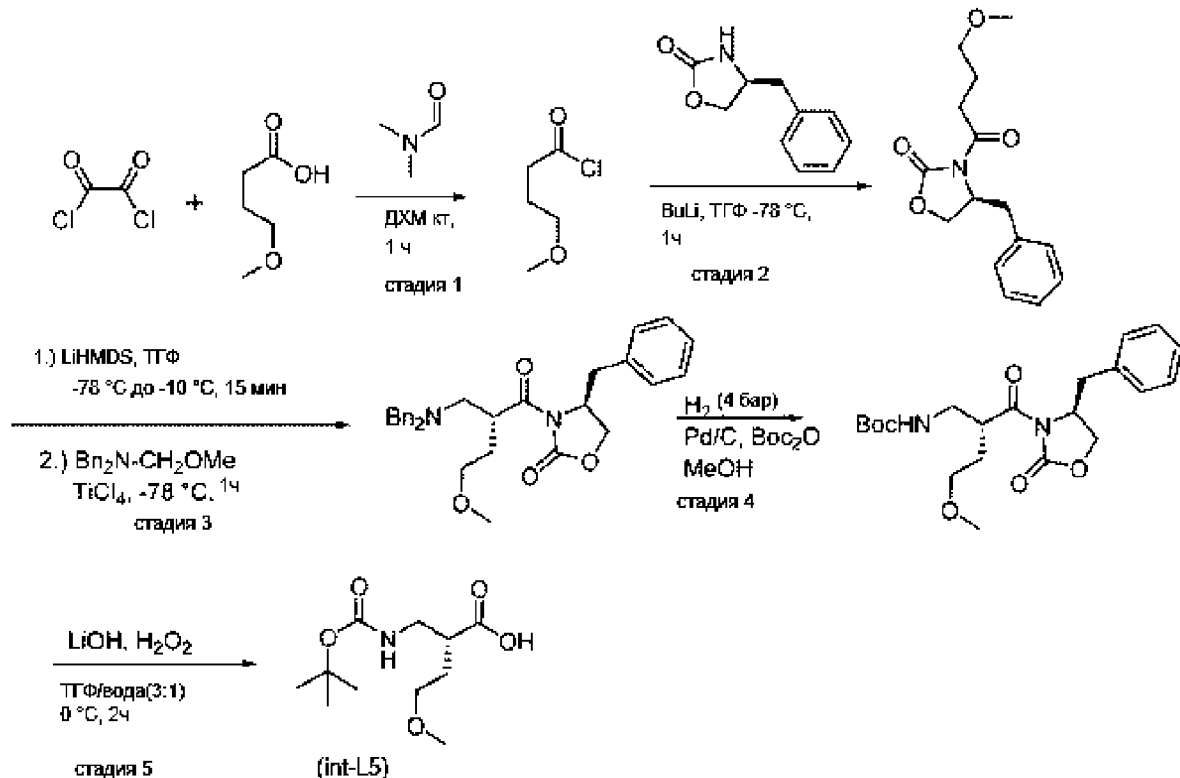
Стадия 2: LiHMDS (29,8 мл, 29,8 ммоль) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$  к смеси 3-амино-N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-N-метилпропанамида (2,2 г, 9,31 ммоль) и LiCl (1,579 г, 37,2 ммоль) в THF (44 мл). После перемешивания 1 ч при  $0^\circ\text{C}$  медленно добавляли 1-йодпропан (1,364 мл, 13,96 ммоль) и смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды, а затем 6 н HCl (до достижения рН 3), и водную фазу затем промывали этилацетатом/циклогексаном (1/1), делали основной (рН 12) при  $0^\circ\text{C}$  при помощи 50% NaOH и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом преп.-ВЭЖХ (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, поток 40 мл/мин, АСН: 5 мин до 5%, 20 мин до 100%). Фракции продукта обрабатывали нас.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением (R)-2-(аминометил)-N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-N-метилпентанамида. ЖХМС (способ е)  $m/z$  279,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,59$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 7,39-7,19 (м, 5H), 4,85-4,72 +4,17-4,06 (м, 1H), 4,55-4,47 (м, 1H), 3,00-2,55 (м, 4H), 2,49-2,42 (м, 2H), 1,73-1,11 (м, 5H), 1,03-0,59 (м, 6H). ( $\text{NH}_3^+$  не обнаружен).

Стадия 3: Смесь (R)-2-(аминометил)-N-((1R,2R)-1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-N-метилпентанамида в воде (10 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 5 суток. После охлаждения до к. т. реакцию смесь промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и концентрировали. Остаток кристаллизовали из MeOH с получением (R)-2-(аминометил)пентановой кислоты. ЖХМС (способ б)  $m/z$  132,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,17$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 2,80 (дд,  $J=12,2$ , 4,4 Гц, 1H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,65-1,48 (м, 1H), 1,39-1,16 (м, 3H), 0,85 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H). ( $\text{NH}_3^+$  и  $\text{COOH}$  не обнаружен)

Стадия 4:  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (415 мг, 3,91 ммоль) и  $\text{Wos}_2\text{O}$  (0,30 мл, 1,30 ммоль) добавляли к раствору (R)-2-(аминометил)пентановой кислоты в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 2 суток. Реакционную смесь затем промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , подкисляли 1 н HCl и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением (R)-2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)пентановой кислоты (**int-L4**). ЖХМС (способ б)  $m/z$  232,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=1,22$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 12,15 (с, 1H), 6,86 (т,  $J=5,9$  Гц, 1H), 3,14-3,04 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 1,46-1,39 (м, 1H), 1,36 (с, 9H), 1,34-1,14 (м, 3H), 0,85 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Синтез (R)-2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-метоксибутановой кислоты

## (int-L5)



Стадия 1: Оксалилхлорид (1,844 мл, 21,07 ммоль) добавляли по каплям при к. т. к перемешанному раствору 4-метоксибутановой кислоты (2,37 г, 20,06 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (100 мл), а затем добавляли каплю DMF. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-метоксибутаноилхлорида, который использовали сразу на следующей стадии.

Стадия 2: *n*-Бутиллитий (1,6 М в гексанах) (12,54 мл, 20,06 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ C$  к перемешанному раствору (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (3,55 г, 20,06 ммоль) в THF (201 мл) и полученный раствор перемешивали при  $-78^\circ C$  в течение 15 мин. Затем добавляли 4-метоксибутаноилхлорид (2,74 г, 20,06 ммоль) в THF (5 мл) по каплям при  $-78^\circ C$  и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ C$ , после чего ее гасили нас. раствором  $NaHCO_3$  (100 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали  $CH_2Cl_2$ , и объединенные органические фракции сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (0-40% этилацетата в циклогексане) с получением (S)-4-бензил-3-(4-метоксибутаноил)оксазолидин-2-она. ЖХМС (способ b)  $m/z$  278,4  $[M+H]^+$ ;  $t_R=1,01$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  м. д. 7,44-7,04 (м, 5H), 4,75-4,57 (м, 1H), 4,31 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,17 (дд,  $J=8,8, 2,8$  Гц, 1H), 3,36 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,00 (дд,  $J=13,5, 3,4$  Гц, 1H), 2,95-2,75 (м, 3H), 1,88-1,72 (м, 2H).

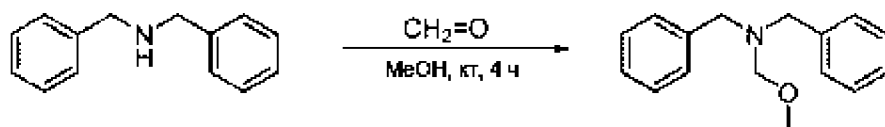
Стадия 3: LiHMDS (1 М в PhMe) (3,97 мл, 3,97 ммоль) добавляли при  $-78^\circ C$  к перемешанному раствору (S)-4-бензил-3-(4-метоксибутаноил)оксазолидин-2-она (1 г, 3,61 ммоль) в THF (36,1 мл) и полученный раствор нагревали до  $-10^\circ C$  и перемешивали в

течение 15 минут. После охлаждения до  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли N, N-дибензил-1-метоксиметанамин (1,74 г, 7,21 ммоль), а затем добавляли хлорид титана (IV) (0,080 мл, 0,721 ммоль). Полученный раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением нас. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и объединенные органические фракции сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-25% этилацетата в циклогексане) с получением (S)-4-бензил-3-((R)-2-((дибензиламино)метил)-4-метоксибутаноил)оксазолидин-2-она. ЖХМС (способ b)  $m/z$  487,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_R=1,48$  мин.

Стадия 4: (S)-4-бензил-3-((R)-2-((дибензиламино)метил)-4-метоксибутаноил)оксазолидин-2-он (1,26 г, 2,59 ммоль) в MeOH (25 мл) гидрировали с использованием  $\text{H}_2$  (4 бар) и Pd/C (10 моль.%) в течение 2 ч при комнатной температуре (0,18 г). Реакционную смесь затем обрабатывали  $\text{Woc}_2\text{O}$  (0,9 г, 4,1 ммоль) с получением *трет*-бутил((R)-2-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-4-метоксибутил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  407,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_R=1,13$  мин.

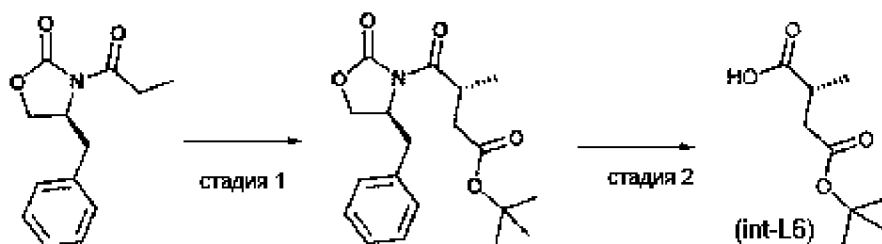
Стадия 5: Добавляли 30% пероксид водорода в воде (399 мг, 3,52 ммоль), а затем LiOH (73,9 мг, 1,761 ммоль) в воде (2,2 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  к раствору *трет*-бутил((R)-2-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-4-метоксибутил)карбамата (358 мг, 0,881 ммоль) в THF (6,6 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Ее затем обрабатывали нас.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и нас.  $\text{NaHCO}_3$ . THF отгоняли при пониженном давлении и водный слой промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Водный слой подкисляли 2 M HCl до pH 2 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением (R)-2-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-метоксибутановой кислоты (**int-L5**).  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 12,19 (с, 1H), 6,85 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,16-3,06 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,49-2,42 (м, 1H), 1,72-1,58 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Примечание: N, N-Дибензил-1-метоксиметанамин ( $\text{Bn}_2\text{NCH}_2\text{OMe}$ ) получали с использованием следующей процедуры



Карбонат калия (21,0 г, 152 ммоль) и формальдегид (3,81 г, 127 ммоль) добавляли к раствору дибензиламина (10,0 г, 50,7 ммоль) в MeOH (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Затем добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (21,0 г, 152 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После фильтрации и концентрирования реакционную смесь очищали в аппарате для вакуумной перегонки ( $100^{\circ}\text{C}$ , 0,3 мбар) с получением N, N-дибензил-1-метоксиметанамина.

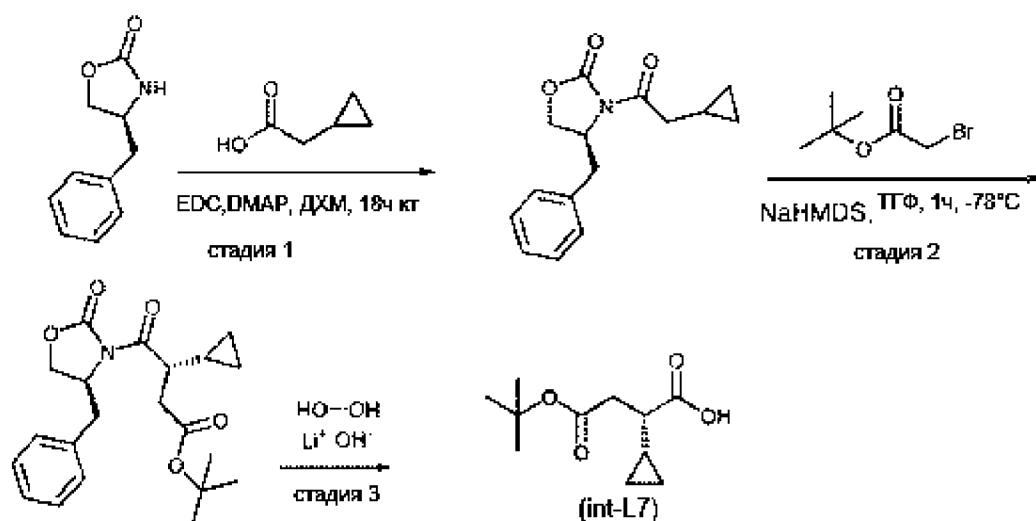
Синтез (R)-4-((*трет*-бутокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (**int-L6**)



Стадия 1: 1 М NaHMDS в THF (37,7 мл, 37,7 ммоль) добавляли по каплям при -78°C к раствору (S)-4-бензил-3-пропионил-оксазолидин-2-она (8 г, 34,3 ммоль) в THF (200 мл). После перемешивания в течение 1 ч при -78°C добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (15,5 мл, 103 ммоль) и раствор перемешивали при -78 °С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь обрабатывали нас. водн. NH<sub>4</sub>Cl и THF удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Кристаллизацией из Et<sub>2</sub>O получали *трет*-бутил(R)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-метил-4-оксобутаноат. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. д. 7,24-7,36 (м, 5H), 4,66 (тд, J=6,7, 3,5 Гц, 1H), 4,11-4,21 (м, 3H), 3,34 (дд, J=13,4, 3,3 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=16,8, 10,0 Гц, 1H), 2,75 (дд, J=13,4, 9,9 Гц, 1H), 2,38 (дд, J=16,8, 4,8 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,20 (д, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС (способ b) m/z 348,1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>=1,21 мин. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +78,9 (с=1,0, MeOH)

Стадия 2: 30% пероксид водорода в воде (2,7 мл, 26,5 ммоль), а затем 0,5 М водн. LiOH (26,5 мл, 13,2 ммоль) добавляли при 0°C к раствору *трет*-бутил(R)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-метил-4-оксобутаноата (2,3 г, 6,6 ммоль) в THF (66 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Ее затем обрабатывали нас. водн. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и нас. водн. NaHCO<sub>3</sub>. THF отгоняли при пониженном давлении и водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Водный слой подкисляли 2 М HCl до pH 2 и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением (R)-4-(*трет*-бутокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (**int-L6**). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ м. д. 2,90 (дк, J=14,1, 7,2 Гц, 1H), 2,65 (дд, J=16,4, 8,1 Гц, 1H), 2,37 (дд, J=16,4, 5,9 Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,25 (д, J=7,2 Гц, 3H), не было обнаружено сигнала для кислотного протона. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +2,6 (с=1,0, MeOH).

Синтез (S)-4-(*трет*-Бутокси)-2-циклопропил-4-оксобутановой кислоты (**int-L7**)



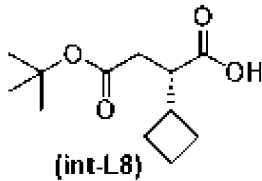
Стадия 1: EDC (1,7 г, 8,9 ммоль) добавляли при к. т. к смеси (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (800 мг, 4,5 ммоль), 2-циклопропилуксусной кислоты (600 мг, 6,0 ммоль) и DMAP (565 мг, 4,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали водой, 1 М  $\text{HCl}$ , нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , нас. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , водой и солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением (S)-4-бензил-3-(2-циклопропилацетил)оксазолидин-2-она. ЖХМС (способ b)  $m/z$  260,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=1,05$  мин.  $[\alpha]_D^{23} +90,6$  ( $c=1,0$ ,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м. д. 7,38 – 7,32 (м, 2H), 7,32 – 7,28 (м, 1H), 7,25 – 7,23 (м, 2H), 4,78 – 4,70 (м, 1H), 4,28 – 4,19 (м, 2H), 3,36 (дд,  $J=13,4$ , 3,2 Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J=17,0$ , 6,7 Гц, 1H), 2,89 – 2,75 (м, 2H), 1,31 – 1,14 (м, 1H), 0,69 – 0,59 (м, 2H), 0,31 – 0,22 (м, 2H).

Стадия 2: 1 М  $\text{NaHMDS}$  в THF (5,9 мл, 5,9 ммоль) добавляли по каплям при  $-78^\circ\text{C}$  к раствору (S)-4-бензил-3-(2-циклопропилацетил)оксазолидин-2-она (1,0 г, 3,9 ммоль) в THF (30 мл). После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч добавляли *tert*-бутил-2-бромацетат (1,2 мл, 7,8 ммоль) и раствор перемешивали в течение дополнительного 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь обрабатывали нас. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 мл) и оставляли нагреваться до к. т., перед этим ее сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-50% этилацетата в гексане) с получением *tert*-бутил(S)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-циклопропил-4-оксобутаноата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  374,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=1,29$  мин.  $[\alpha]_D^{23} +69,0$  ( $c=1,0$ ,  $\text{MeOH}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  м. д. 7,38 – 7,27 (м, 5H), 4,71 (тд,  $J=6,7$ , 3,3 Гц, 1H), 4,22 – 4,13 (м, 2H), 3,79 – 3,70 (м, 1H), 3,39 (дд,  $J=13,4$ , 3,2 Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J=16,8$ , 10,8 Гц, 1H), 2,73 (дд,  $J=13,4$ , 10,3 Гц, 1H), 2,59 (дд,  $J=16,8$ , 4,3 Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,01 – 0,89 (м, 1H), 0,61 – 0,48 (м, 2H), 0,48 – 0,40 (м, 1H), 0,35 – 0,18 (м, 1H).

Стадия 3: пероксид водорода (30% в воде; 0,88 мл, 8,6 ммоль), а затем  $\text{LiOH}$  (0,18 г, 4,3 ммоль) в воде (1 мл) добавляли при  $0^\circ\text{C}$  к раствору *tert*-бутил(S)-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-циклопропил-4-оксобутаноата (0,8 г, 2,1 ммоль) в THF (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Ее затем обрабатывали нас.

водн.  $\text{NaHSO}_3$  (20 мл) и нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . THF отгоняли при пониженном давлении и водный слой промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , подкисляли 4 М  $\text{HCl}$  до pH 2 и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением (S)-4-(*mpem*-бутоксид)-2-циклопропил-4-оксобутановой кислоты (**int-L7**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  213,2 [M - H]<sup>-</sup>;  $t_R=0,90$  мин.  $[\alpha]_D^{23} +51,2$  (c=1,0, MeOH);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  м. д. 12,12 (с, 1H), 2,53 (дд, J=16,3, 9,8 Гц, 1H), 2,40 (дд, J=16,0, 5,3 Гц, 1H), 1,87-1,95 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 0,75-0,87 (м, 1H), 0,38-0,49 (м, 2H), 0,29-0,36 (м, 1H), 0,12-0,21 (м, 1H).

Синтез (S)-4-(*mpem*-бутоксид)-2-циклобутил-4-оксобутановой кислоты (**int-L8**)



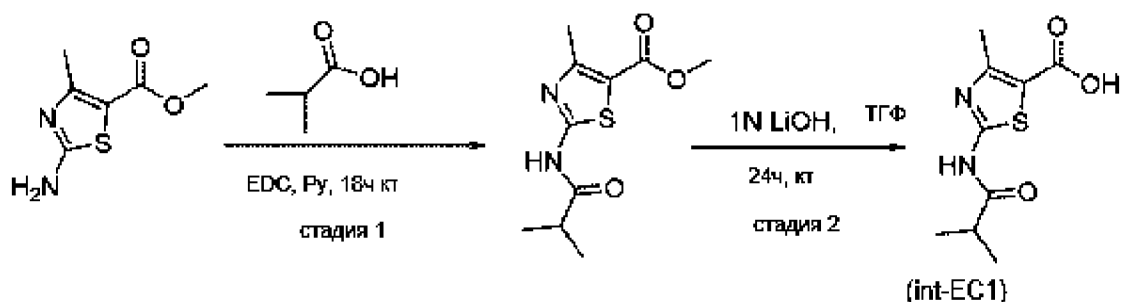
(S)-4-(*mpem*-бутоксид)-2-циклобутил-4-оксобутановую кислоту (**int-L8**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза (S)-4-(*mpem*-бутоксид)-2-циклопропил-4-оксобутановой кислоты (**int-L7**), за исключением того, что 2-циклопропилуксусную кислоту заменяли 2-циклобутилуксусной кислотой. ЖХМС (способ b)  $m/z$  229,3 [M+H]<sup>+</sup>  $t_R=0,99$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  м. д. 12,07 (с, 1H), 2,59-2,51 (м, 1H), 2,39-2,15 (м, 3H), 2,00-1,62 (м, 6H), 1,37 (с, 9H).

В таблице ниже перечислены промежуточные соединения L, которые были приобретены.

Код промежуточного соединения	Структура соединения	Название соединения	Источник
Int-L9		(R)-3-(( <i>mpem</i> -бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановая кислота	CAS: 132696-45-8

**Промежуточные соединения типа ЕС**

Синтез 2-изобутирамидо-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC1**)

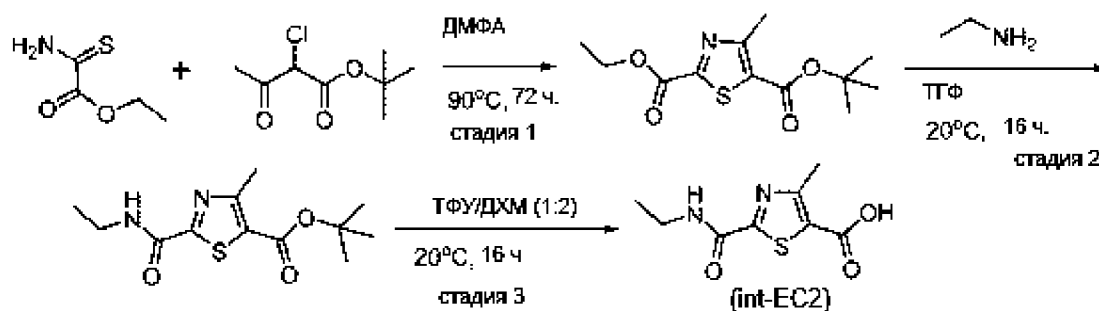


Стадия 1: Метил-2-амино-4-метилтриазол-5-карбоксилат (Combi blocks, CAS: 3829.80-9) (500 мг, 2,90 ммоль) и изомасляную кислоту (285 мкл, 3,05 ммоль), пиридин

(1,2 мл, 14,5 ммоль) растворяли в ацетонитриле (29 мл), добавляли EDC (1,1 г, 5,8 ммоль) и смесь (белую суспензию) перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Добавляли сухой DMF (10 мл), изомаляную кислоту (50 мкл, 0,581 ммоль) и HOBT (736 мг, 4,36 ммоль) и тонкодисперсную суспензию продолжали перемешивать при к. т. в течение дополнительных 22 ч. Реакционную смесь концентрировали, гасили H<sub>2</sub>O и дважды экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли и промывали водой, соевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9/1), заполняли в предварительную колонку с isolate и очищали колоночной хроматографией (10-30% этилацетата в циклогексане) с получением метил-2-изобутирамидо-4-метилтриазол-5-карбоксилата. ЖХМС (способ b) m/z 243,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,86 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 12,42 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,74 (г, J=6,9 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 2: 1 М LiOH водн. раствор (16,5 мл, 16,5 ммоль) добавляли к раствору метил-2-изобутирамидо-4-метилтриазол-5-карбоксилата (400 мг, 1,65 ммоль) в THF (16 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при к. т. THF удаляли при пониженном давлении и остаток промывали Et<sub>2</sub>O. Водную фазу подкисляли HCl и полученную белую суспензию перемешивали в течение 30 мин, а затем фильтровали холодной и сушили под HV с получением 2-изобутирамидо-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC1**). ЖХМС (способ b) m/z 229,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,62 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 12,79 (с, 1H), 12,31 (с, 1H), 2,72 (г, J=7,0 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,11 (д, J=6,8 Гц, 6H).

#### Синтез 2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC2**)



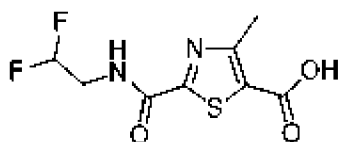
Стадия 1: Этил-2-амино-2-тиоксоацетат (1,7 г, 12,8 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-хлор-3-оксобутаноата (2,46 г, 12,8 ммоль) в DMF (10 мл) и раствор перемешивали 3 суток при 90°C. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (0-50% этилацетата в циклогексане) с получением 5-(*трет*-бутил)-2-этил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксилата. ЖХМС (способ e) m/z 272,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,23 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 4,38 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,54 (с, 9H), 1,33 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2: Раствор 5-(*трет*-бутил)-2-этил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксилата (500 мг, 1,84 ммоль) в 2 М растворе этанамина в EtOH (27,6 мл, 55,2 ммоль) перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом и промывали нас.  $\text{NaHCO}_3$  и 1 н  $\text{HCl}$ . Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением *трет*-бутил-2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоксилата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  271,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=1,14$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 8,97 (т,  $J=6,1$  Гц, 1H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,11 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Стадия 3: Раствор *трет*-бутил-2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоксилата (540 мг, 1,8 ммоль) в TFA (15 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Осадок отфильтровывали, промывали холодным  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили в вакууме с получением 2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC2**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  215,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,54$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 8,97 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,30-3,26 (м, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,12 (к,  $J=7,4$  Гц, 3H) (кислотный протон не обнаружен).

Синтез 2-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-**

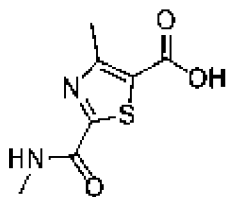


**EC3)**

**(int-EC3)**

2-((2,2-Дифторэтил)карбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC3**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC2**), за исключением стадии 2, где этанамин в THF заменяли 2,2-дифторэтан-1-амином в этаноле. ЖХМС (способ b)  $m/z$  251,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,55$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 9,24 (т,  $J=6,3$  Гц, 1H), 6,14 (тт,  $J=55,8$ , 4,0 Гц, 1H), 3,66 (тдд,  $J=15,3$ , 6,2, 4,0 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H) (кислотный протон не обнаружен).

Синтез 4-метил-2-(метилкарбамоил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC4**)

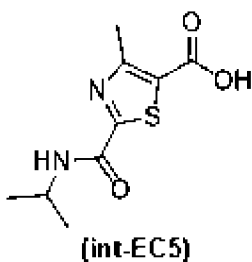


**(int-EC4)**

4-Метил-2-(метилкарбамоил)триазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC4**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC2**), за исключением стадии 2, где этанамин в THF заменяли метамином в этаноле. ЖХМС (способ a)  $m/z$  201,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,45$  мин.

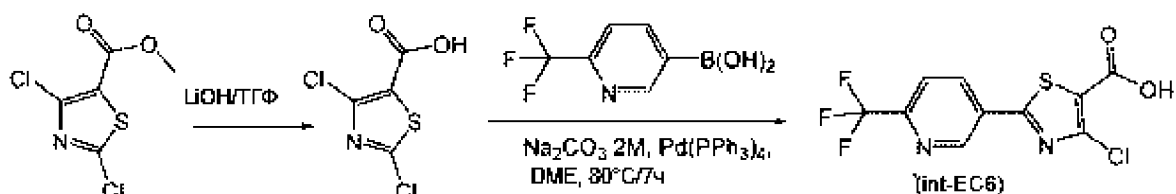
Синтез 2-(изопропилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC5**)





2-(Изопропилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC5**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 2-(этилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC2**), за исключением стадии 2, где этанамин в THF заменяли пропан-2-амином в этаноле. ЖХМС (способ b)  $m/z$  229,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,61$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,73 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,20-3,96 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,18 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

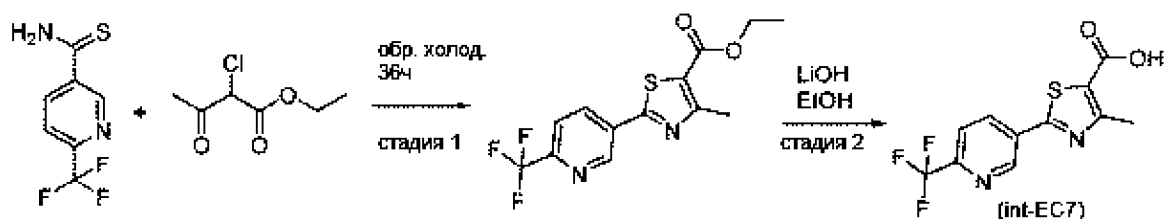
Синтез 4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC6**)



Стадия 1: К раствору метил-2,4-дихлортриазол-5-карбоксилата (10 г, 47,2 ммоль) в THF (150 мл) добавляли 1 н водн. раствор LiOH (235 мл, 235 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. 0,1 М NaOH водн. раствор добавляли к реакционной смеси, которую экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Водную фазу подкисляли HCl, концентрировали и экстрагировали Et<sub>2</sub>O. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением 2,4-дихлортриазол-5-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z$  195,9+197,9  $[M-H]^-$ ,  $t_R=0,46$  мин.

Стадия 2: (6-(Трифторметил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (4,24 г, 22,2 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,17 г, 1,0 ммоль) и 2 М водн. раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 мл, 1,88 ммоль) добавляли к смеси 2,4-дихлортриазол-5-карбоновой кислоты (4 г, 20,20 ммоль) и DME (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 7 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу подкисляли концентрированной HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенное вещество растирали с водой/*изо*-пропанолом (3/1) в ультразвуковой ванне и твердое вещество фильтровали и сушили под HV с получением 4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC6**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  309,0+311,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,76$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д.: 14,13 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H).

Синтез 4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты

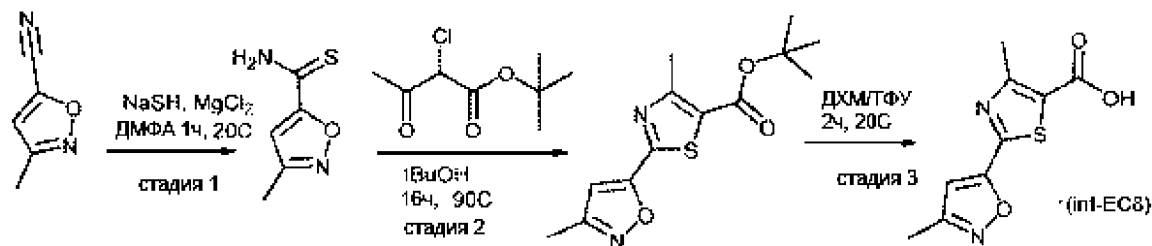
**(int-EC7)**

Стадия 1: Этил-2-хлорацетат (4,77 мл, 32,7 ммоль) добавляли к раствору 6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамида (5,0 г, 24,25 ммоль) в этаноле (80 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником при 95°C в течение 36 ч. После охлаждения до к. т. полученную суспензию отфильтровывали и сушили в вакууме с получением этил-4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксилата. Фильтрат

концентрировали, а затем растирали с небольшим количеством EtOH, отфильтровывали холодным и сушили в вакууме с получением большего количества этил-4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксилата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  317,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,25$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,35 (с, 1H), 8,64 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,33 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,32 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Стадия 2: LiOH в  $H_2O$  (24,66 мл, 24,66 ммоль) добавляли при к. т. к смеси этил-4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксилата (5,2 г, 16,44 ммоль) в этаноле (110 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли, остаток затем обрабатывали водой и раствор затем подкисляли 2 н HCl. Полученную суспензию отфильтровывали и твердое вещество сушили в вакууме с получением 4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC7**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  289,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,86$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 13,67 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,60 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,71 (с, 3H).

Синтез 4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC8**)



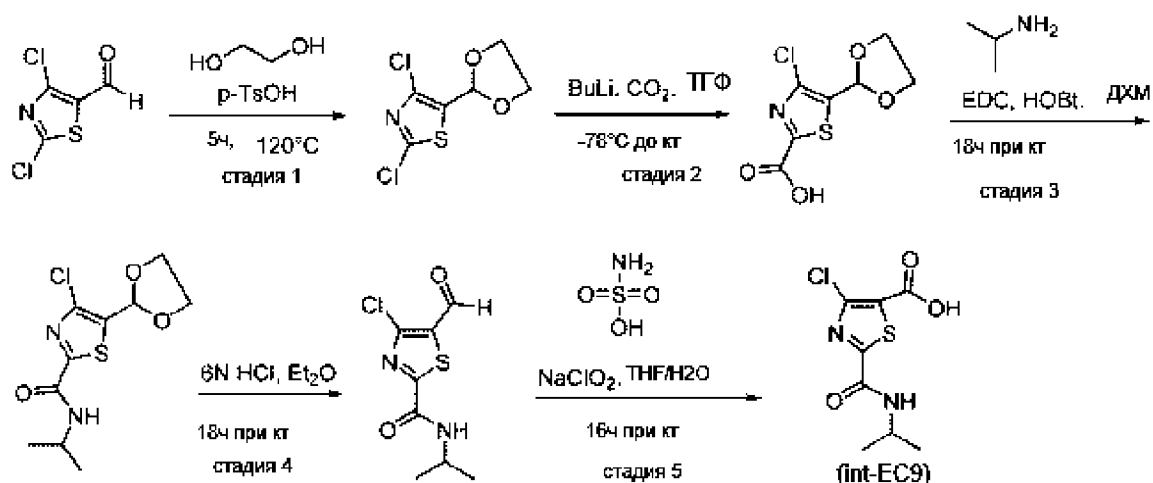
Стадия 1: 3-метилизоксазол-5-карбонитрил (1 г, 9,25 ммоль) добавляли к раствору гидросульфида натрия (70% в  $H_2O$ ) (1,48 г, 18,50 ммоль) и  $MgCl_2$  (0,88 г, 9,25 ммоль) в DMF (10 мл), а затем раствор перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Этилацетат и воду добавляли к реакционной смеси, а затем водную фазу промывали этилацетатом. Органические слои сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали с получением 3-метилизоксазол-

5-карботиоамида. ЖХМС (способ е)  $m/z$  143,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,52$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 10,21 (с, 1H), 9,83 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 2,27 (с, 3H).

Стадия 2: 3-Метилизоксазол-5-карботиоамид (0,858 г, 5,19 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-хлор-3-оксобутаноата (1 г, 5,19 ммоль) в *трет*-БуОН (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-40% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксилата. ЖХМС (способ е)  $m/z$  281,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,35$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,15 (с, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

Стадия 3: TFA (5 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксилата (440 мг, 1,57 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (10 мл). Затем раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC8**). ЖХМС (способ е)  $m/z$  225,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,62$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 13,76 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC9**)



Стадия 1: Этиленгликоль (4,6 мл, 82 ммоль) и *p*-TsOH (260 мг, 1,37 ммоль) добавляли к раствору 2,4-дихлортриазол-5-карбальдегида (5,0 г, 27,5 ммоль) в толуоле (60 мл) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в 20%  $Na_2CO_3$  (120 мл) и раствор дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали  $H_2O$  и солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (10% этилацетата в циклогексане) с получением 2,4-дихлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)триазола. ЖХМС (способ б)  $m/z$  228,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,96$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,05 (с, 1H), 4,08-4,01 (м, 2H), 4,00-3,93 (м, 2H).

Стадия 2: *n*-Бутиллитий (1,6 М раствор гексана, 8,7 мл, 13,9 ммоль) добавляли при

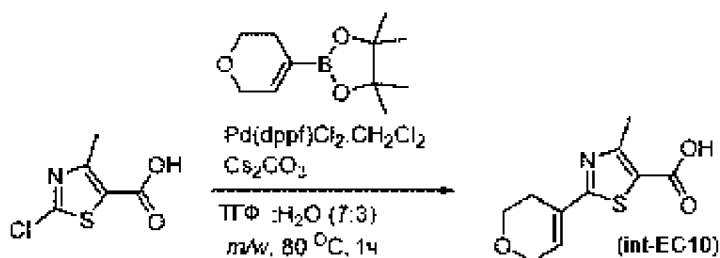
-78 °С к раствору 2,4-дихлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)триазола (3,0 г, 13,27 ммоль) в THF (20 мл) и смесь перемешивали при -78 °С в течение 20 мин. Затем вводили твердый диоксид углерода (20 г) и реакционную смесь постепенно нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Полученную суспензию концентрировали и неочищенный продукт суспендировали в этилацетате, а твердое вещество собирали фильтрацией с получением 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)триазол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z=236,2$   $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,39$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 5,98 (с, 1H), 4,09-4,00 (м, 2H), 4,00-3,90 (м, 2H) (COOH протон не обнаружен).

Стадия 3: Пропан-2-амин (1,2 мл, 14,0 ммоль) и EDC (3,65 г, 19,10 ммоль) добавляли к смеси 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)триазол-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 12,73 ммоль), HOBT (2,43 мг, 15,28 ммоль) и  $Et_3N$  (2,3 мл, 16,55 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (120 мл) и суспензию перемешивали всю ночь при к. т. Реакционную смесь концентрировали и обрабатывали этилацетатом и 1 н HCl. Объединенный органический слой промывали нас.  $NaHCO_3$ , соевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид. ЖХМС (способ b)  $m/z$  277,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,94$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,84 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 4,15-3,94 (м, 5H), 1,17 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Стадия 4: 6M HCl (3.0 мл, 18.07 ммоль) добавляли при к. т. к раствору 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (1,0 г, 3,61 ммоль) в  $Et_2O$  (36,0 мл) и раствор перемешивали в течение 16 ч при к. т. Затем pH смеси доводили до 7-8 нас.  $NaHCO_3$  и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали  $Et_2O$  и объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением 4-хлор-5-формил-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид. ЖХМС (способ b)  $m/z=233,2$   $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,86$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 10,01 (с, 1H), 9,09 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,24-3,94 (м, 1H), 1,19 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

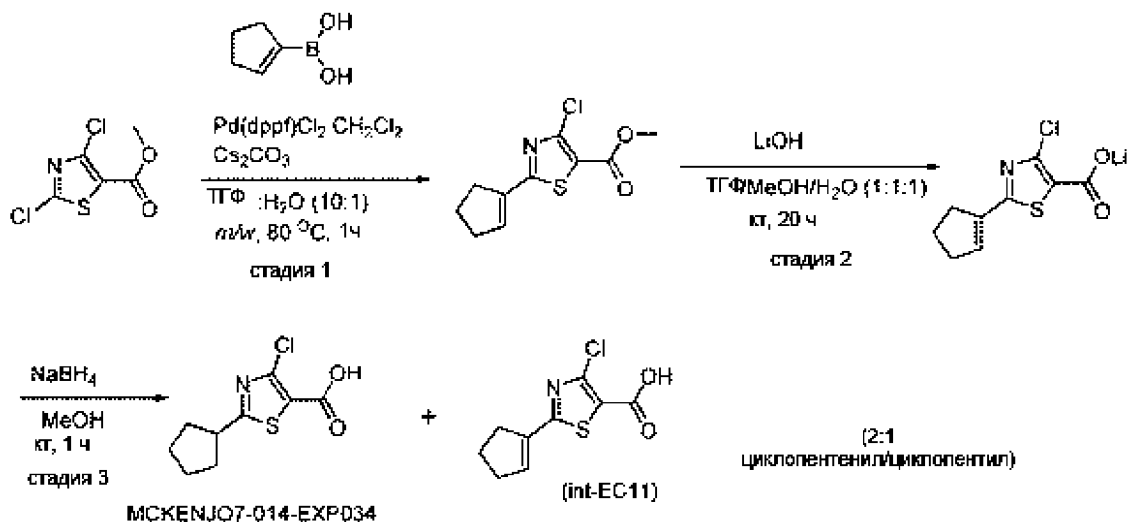
Стадия 5: Смесь сульфаминовой кислоты (815 мг, 8,38 ммоль) и  $NaClO_2$  (947 мг, 8,38 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к раствору 4-хлор-5-формил-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (1,3 г, 2,15 ммоль) в THF (33 мл) и воде (18 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при к. т. Реакцию гасили  $H_2O$  и смесь дважды экстрагировали  $Et_2O$ . Органические слои объединяли и промывали 0,5 M NaOH. Водную фазу, содержащую продукт, подкисляли конц. HCl и полученную тонкодисперсную суспензию перемешивали в ледяной бане в течение 30 мин перед тем, как твердое вещество отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением 4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC9**). ЖХМС (способ b)  $m/z=249,1$   $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,52$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 14,14 (с, 1H), 8,97 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,28-3,95 (м, 1H), 1,18 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H)

Синтез 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC10**)



Смесь карбоната цезия (550 мг, 1,689 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (130 мг, 0,619 ммоль) и 2-хлор-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (100 мг, 0,563 ммоль) в THF (2,6 мл) и воде (1,1 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (46,0 мг, 0,056 ммоль) и полученный раствор нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с получением твердого вещества, которое растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и обрабатывали нас.  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC10**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  226,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_R=0,63$  мин,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 13,29 (с, 1H), 6,84-6,77 (м, 1H), 4,25 (д,  $J=2,9$  Гц, 2H), 3,80 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,59-2,55 (м, 2H).

Синтез 4-хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC11**)

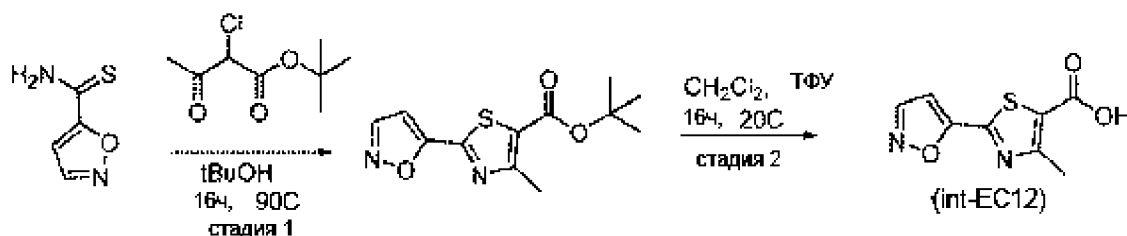


Стадия 1: Смесь карбоната цезия (615 мг, 1,89 ммоль), циклопент-1-ен-1-илбороновой кислоты (116 мг, 1,04 ммоль) и метил-2,4-дихлортриазол-5-карбоксилата (200 мг, 0,94 ммоль) в THF (2,4 мл) и воде (2,4 мл) продували аргоном в течение 5 мин перед добавлением  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (77 мг, 0,094 ммоль) и полученную смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т.

реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ. Полученное твердое вещество растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением метил-4-хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)триазол-5-карбоксилата.  $M/z$  244,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_R=1,23$  мин (ЖХМС условие b),  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 6,91-6,82 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,77-2,68 (м, 2H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H). Стадия 2: 2 М LiOH (водн.) (0,42 мл, 0,84 ммоль) добавляли к смеси метил-4-хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)триазол-5-карбоксилата (195 мг, 0,80 ммоль) в 1:1:1 смеси MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Смесь затем концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: К перемешанному раствору 4-хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)триазол-5-карбоксилата лития (190 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (8,064 м) добавляли одну часть  $\text{NaBH}_4$  (153 мг, 4,03 ммоль) при к. т. и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и обрабатывали 1 н HCl (10 мл). Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением неразделимой смеси 2:1 соединения циклопентенила и циклопентила. Циклопентенил:  $M/z$  230,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_R=0,81$  мин ЖХМС (способ b), циклопентил:  $M/z$  232,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $t_R=0,83$  мин. ЖХМС (способ b).

#### Синтез 2-(изоксазол-5-ил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (int-EC12)

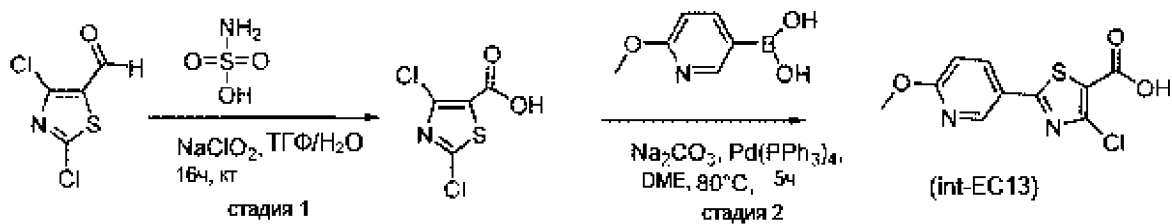


Стадия 1: Изоксазол-5-карботиоамид (0,665 г, 5,19 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-хлор-3-оксобутаноата (1 г, 5,19 ммоль) в *трет*-BuOH (10 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (0-50% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил-2-(изоксазол-5-ил)-4-метилтриазол-5-карбоксилата. ЖХМС (способ a)  $m/z$  267,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=1,28$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 8,85 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

Стадия 2: TFA (3 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-2-(изоксазол-5-ил)-4-метилтриазол-5-карбоксилата (300 мг, 1,126 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением 2-(изоксазол-5-ил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (int-EC12). ЖХМС (способ a)  $m/z$  211,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,52$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 13,78 (с,

1H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H).

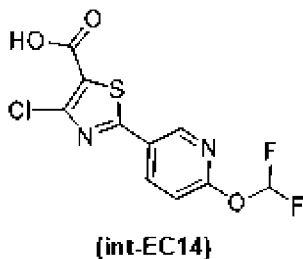
Синтез 4-хлор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (int-EC13)



Стадия 1: Смесь сульфаминовой кислоты (4,0 г, 41,2 ммоль) и  $\text{NaClO}_2$  (4,66 г, 4,66 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к раствору 2,4-дихлортриазол-5-карбальдегида (5 г, 27,5 ммоль) в THF (150 мл) и воде (100 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию гасили  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Объединенные органические слои промывали 0,5 М  $\text{NaOH}$ . Затем водную фазу подкисляли конц.  $\text{HCl}$  и раствор экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ , промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Остаток сушили под высоким вакуумом с получением 2,4-дихлортриазол-5-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (способ b)  $m/z$  196,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,46$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 14,20 (с, 1H).

Стадия 2:  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (146 мг, 0,126 ммоль) добавляли при к. т. к дегазированной смеси (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (427 мг, 2,65 ммоль), 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,4 мл, 8,8 ммоль) и 2,4-дихлортриазол-5-карбоновой кислоты (500 мг, 2,52 ммоль) в DME (13 мл) и смесь нагревали при 80 °С в течение 5 ч. После охлаждения реакцию смесь обрабатывали водой и промывали этилацетатом. Водную фазу подкисляли конц.  $\text{HCl}$  и белый осадок отфильтровывали холодным с получением 4-хлор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC13**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  271,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,71$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м. д. 13,88 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (int-EC14)



4-хлор-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC14**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 4-хлор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC13**), за исключением того, что (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту заменяли 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридином. ЖХМС

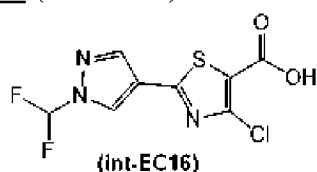
(способ б)  $m/z$  307,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,77$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 14,02 (с, 1H), 8,90 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,49 (дд,  $J=8,6, 2,5$  Гц, 1H), 7,79 (т,  $J=72,2$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H).

Синтез 4-хлор-2-циклопропилтриазол-5-карбоновой кислоты (int-EC15)



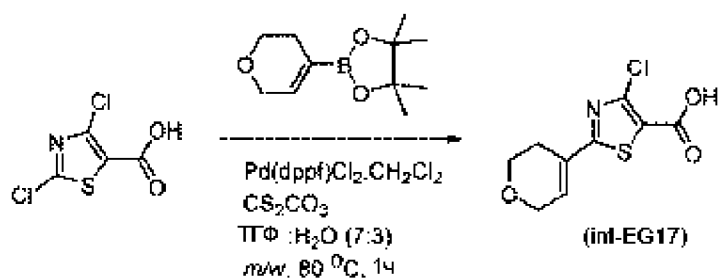
NaOH (13,78 мл, 13,78 ммоль) добавляли к раствору метил-4-хлор-2-циклопропилтриазол-5-карбоксилата (1 г, 4,59 ммоль) в MeOH (20 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении и оставшийся раствор промывали  $CH_2Cl_2$ . Водную фазу подкисляли 1 н HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ( $MgSO_4$ ) и концентрировали с получением 4-хлор-2-циклопропилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC15**). ЖХМС (способ е)  $m/z$  204,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,57$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  м. д. 13,62 (с, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H), 1,28-1,15 (м, 2H), 1,11-0,97 (м, 2H).

Синтез 4-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (int-EC16)



4-Хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC16**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 4-хлор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC13**), за исключением того, что (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту заменяли 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом. ЖХМС (способ б)  $m/z$  279,9  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,61$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  м. д. 8,87 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,85 (т,  $J=58,8$  Гц, 1H).

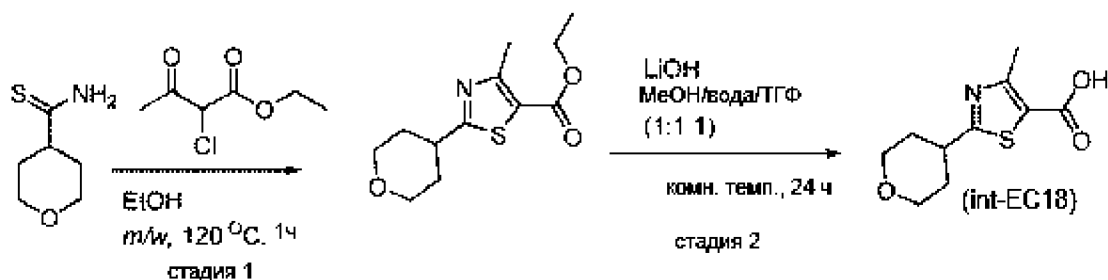
Синтез 4-хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (int-EG17)





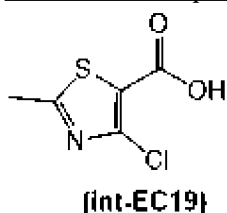
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (124 мг, 0,151 ммоль) добавляли при к. т. к дегазированной смеси карбоната цезия (1,48 г, 4,54 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (350 мг, 1,666 ммоль) и 2,4-дихлортриазол-5-карбоновой кислоты (300 мг, 1,515 ммоль) в THF (7,07 мл) и воде (3,03 мл) и полученную суспензию затем нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ. Фракции ВЭЖХ концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, которое растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и разбавляли нас. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические фракции сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC17**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  246,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,59$  мин.

Синтез 4-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC18**)



4-Метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)триазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC18**) получали с использованием способа, аналогичного описанному для синтеза 4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC7**), за исключением того, что 6-(трифторметил)пиридин-3-карботиоамид заменяли тетрагидро-2H-пиран-4-карботиоамидом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  228,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,60$  мин.

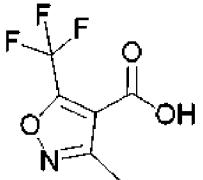
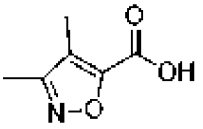
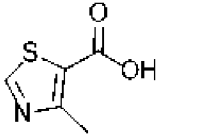
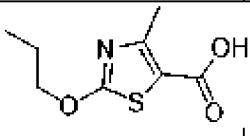
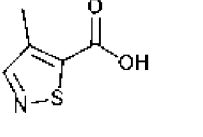
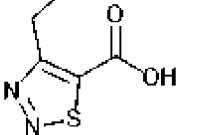
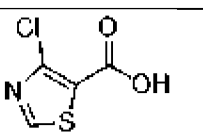
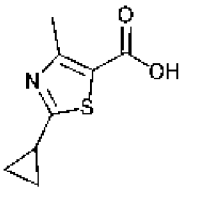
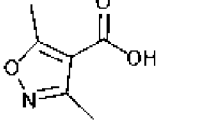
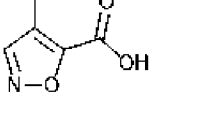
Синтез 4-хлор-2-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC19**)

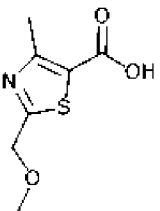
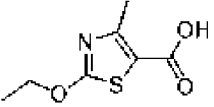
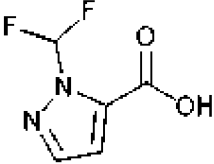
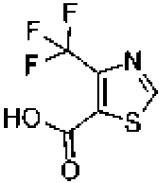
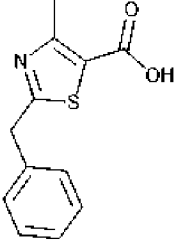
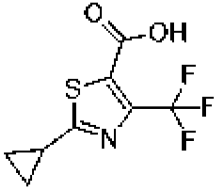
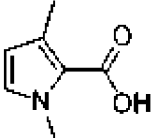
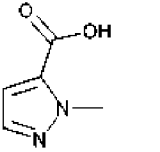


4-Хлор-2-метилтриазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC19**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадии 2 для синтеза 4-хлор-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC13**), за исключением того, что (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту заменяли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинаном,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  заменяли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  и диоксан использовали в качестве растворителя. ЖХМС (способ e)  $m/z$  177,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,38$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  м. д. 13,69 (с, 1H), 2,67 (с, 3H).

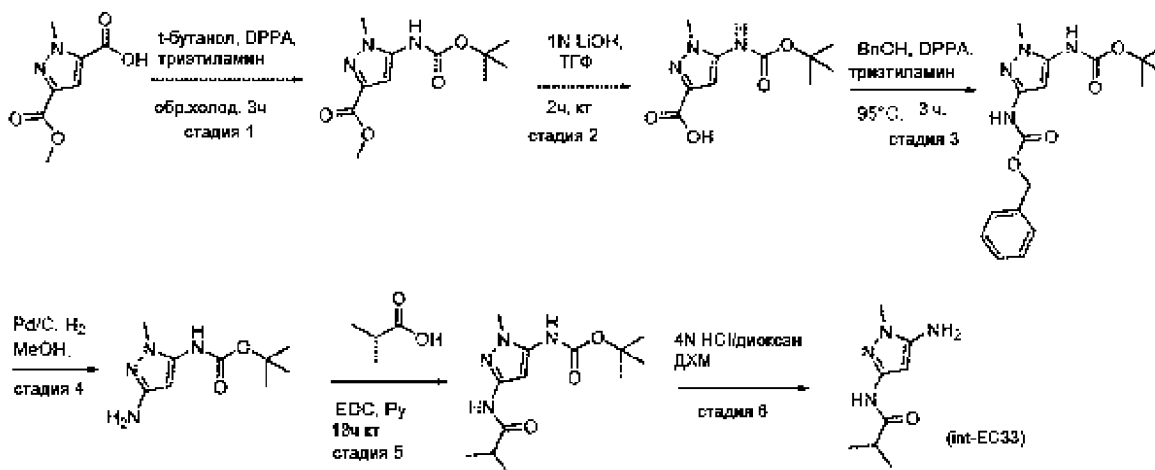
В таблице ниже перечислены промежуточные соединения карбоновой кислоты

типа ЕС, которые были приобретены.

Код промежуточного соединения	Структура соединения	Название соединения	Источник
Int-EC20		3-метил-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоновая кислота	ABCR (AB231552)
Int-EC21		3,4-диметилизоксазол-5-карбоновая кислота	ChemCollect (KL004599)
Int-EC22		4-метилтриазол-5-карбоновая кислота	Enamine (EN300-29658)
Int-EC23		4-метил-2-пропокситриазол-5-карбоновая кислота	ABCR (AB413629)
Int-EC24		4-метилизотриазол-5-карбоновая кислота	Fluorochem (317769)
Int-EC25		4-этил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоновая кислота	Enamine (EN300-13869)
Int-EC26		4-хлортриазол-5-карбоновая кислота	Enamine (EN300-43224)
Int-EC27		2-циклопропил-4-метилтриазол-5-карбоновая кислота	UkrOrgSynthesis (BBV-5106372)
Int-EC28		3,5-диметилизоксазол-4-карбоновая кислота	Lancaster (7399)
Int-EC29		4-метилизоксазол-5-карбоновая кислота	Atlantic (CA00708)

Int-EC30		2-(метоксиметил)-4-метилтриазол-5-карбоновая кислота	Enamine (EN300-119790)
Int-EC31		2-этоксид-4-метилтриазол-5-карбоновая кислота	ABCR (AB416692)
Int-EC32		1-(дифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	Enamine (EN300-83620)
Int-EC33		4-(трифторметил)триазол-5-карбоновая кислота	ABCR (AB455230)
Int-EC34		2-бензил-4-метилтриазол-5-карбоновая кислота	ABCR (AB303090)
Int-EC35		2-циклопропил-4-(трифторметил)триазол-5-карбоновая кислота	Aldrich (ENA388191868)
Int-EC36		1,3-диметил-1H-пиррол-2-карбоновая кислота	Princeton BioMolecular Resarch Inc.
Int-EC37		1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота	ABCR (AB352395)

Синтез N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)изобутирамида (int-EC38)



Стадия 1: Дифенилфосфорилизидат (DPPA) (9,0 мл, 40,7 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,2 мл, 30,0 ммоль) добавляли к раствору 3-(этоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (5,0 г, 27,2 ммоль) в *трет*-бутаноле (90 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $95^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь концентрировали и остаток обрабатывали водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (20-70% этилацетата в циклогексане) с получением метил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  256,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,78$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 9,51 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2: 1 М  $\text{LiOH}$  в  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл, 24,14 ммоль) добавляли к суспензии метил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (3,0 г, 11,75 ммоль) в THF (45 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. THF выпаривали и остаток обрабатывали водой и этилацетатом. Водную фазу подкисляли конц.  $\text{HCl}$  и полученную белую суспензию перемешивали в течение 30 мин, затем отфильтровывали холодной и сушили под высоким вакуумом с получением 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z$  242,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,61$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 12,50 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 3: DPPA (0,95 мл, 4,29 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,44 мл, 3,15 ммоль) добавляли к раствору 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (690 мг, 2,86 ммоль) в бензиловом спирте (9,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $95^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь обрабатывали водой и этилацетатом и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (10-50% этилацетата в циклогексане) с получением бензил-*трет*-бутил(1-метил-1H-пиразол-

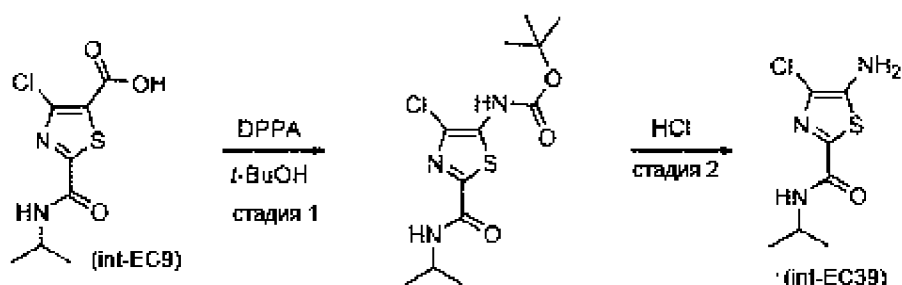
3,5-диил)дикарбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  347,3  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,98$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,83 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 4H), 7,36-7,27 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Стадия 4: Бензил-*трет*-бутил(1-метил-1H-пиразол-3,5-диил)дикарбамат (480 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (25 мл) гидрировали с использованием H cube (полный  $H_2$ , картридж Pd/C, 30°C, 1 ч). Затем раствор концентрировали с получением неочищенного продукта, который обрабатывали 0,5 М HCl и этилацетатом. Водную фазу делали основной с помощью конц. NaOH и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением *трет*-бутил(3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  213,4  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,55$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,00 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 5: Пиридин (171 мкл, 2,12 ммоль) и EDC (162 мг, 0,848 ммоль) добавляли при к. т. к раствору *трет*-бутил(3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (90 мг, 0,424 ммоль) и изомаляной кислоты (44 мкл, 0,466 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). После перемешивания при к. т. в течение 18 ч реакционную смесь обрабатывали водой, а смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением *трет*-бутил(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  283,5  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,77$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 10,10 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,62-2,52 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,04 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Стадия 6: 4 М HCl в диоксане (1,24 мл, 4,96 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (70 мг, 0,248 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (2,5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и маслянистый остаток растворяли в  $CH_2Cl_2$  и концентрировали, растворяли в  $Et_2O$  и концентрировали с получением N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)изобутирамида (**int-EC38**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  183,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,39$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 11,25 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,69-2,57 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Синтез 5-амино-4-хлор-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC39**)

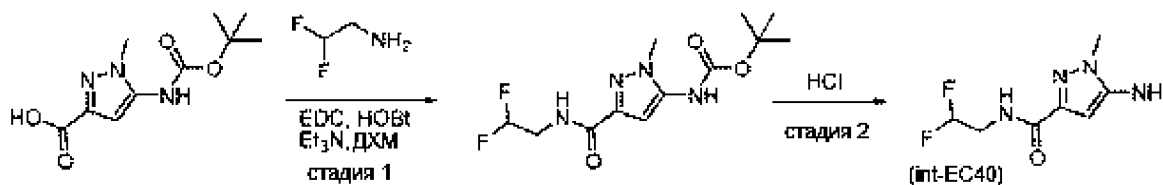


Стадия 1: Дифенилфосфорилазид (1,75 мл, 7,84 ммоль) и  $Et_3N$  (0,80 мл, 5,75 ммоль)

добавляли при к. т. к раствору 4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-карбоновой кислоты (**int-EC9**, 1,30 г, 5,23 ммоль) в *трет*-бутаноле (17 мл) и реакцию смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. растворитель выпаривали и реакцию смесь обрабатывали водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (10-20% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил(4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b) *m/z* 320,2 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>*=1,09 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 10,60 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,31-3,92 (м, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия 2: 4 М HCl в диоксане (19 мл, 78 ммоль) добавляли при к. т. к раствору *трет*-бутил(4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-ил)карбамата (1,25 г, 3,91 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39 мл) и раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и затем маслянистый остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и концентрировали, растворяли в Et<sub>2</sub>O и концентрировали с получением 5-амино-4-хлор-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC39**). ЖХМС (способ b) *m/z* 220,2 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>*=0,73 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,48 (с, 2H), 4,10-3,90 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Синтез 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC40**)

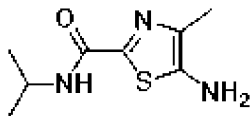


Стадия 1: EDC (574 мг, 3 ммоль) добавляли при к. т. к раствору 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (см. стадию 2 в синтезе **int-EC38**) (121 мг, 0,5 ммоль), 2,2-дифторэтанамин (0,042 мл, 0,6 ммоль), Et<sub>3</sub>N (0,090 мл, 0,65 ммоль) и HOBT (81 мг, 0,6 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Смесь затем промывали нас. NaHCO<sub>3</sub> и водой, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (10-50% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил(3-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b) *m/z* 305,3 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>*=0,78 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,03 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,91 (тт, J=56,1, 4,2 Гц, 1H), 3,85-3,70 (м, 5H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 2: 4 М HCl в диоксане (1,3 мл, 5,2 ммоль) добавляли при к. т. к раствору *трет*-бутил(3-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (79 мг, 0,26 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,6 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Суспензию концентрировали с получением 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-

пиразол-3-карбоксамид (**int-EC40**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  205,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,39$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,23 (т,  $J=6,2$  Гц, 1H), 6,05 (т,  $J=56,3$  Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,60-3,56 (м, 8H).

Синтез 5-амино-N-изопропил-4-метилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC41**)



**(int-EC41)**

5-амино-N-изопропил-4-метилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC41**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC40**), за исключением того, что 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту заменяли 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилтриазол-2-карбоновой кислотой и 2,2-дифторэтанамином заменяли пропан-2-амином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  200,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,62$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,81 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,51 (с, 3H), 4,10-3,92 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,13 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Примечание: 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилтриазол-2-карбоновую кислоту получали с использованием следующей процедуры:

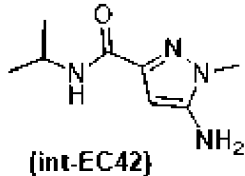
Стадия 1: TFA (5,1 мл, 66,3 ммоль) добавляли при к. т. к раствору 5-((*трет*-бутил)2-этил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксилата (см. стадию 1 в синтезе **int-EC2**) (0,9 г, 3,32 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (33 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционный раствор затем концентрировали и маслянистый остаток растворяли в  $CH_2Cl_2$ , концентрировали, растворяли в  $Et_2O$  и концентрировали под высоким вакуумом с получением 2-(этоксикарбонил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z$  216,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,55$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 13,87 (с, 1H), 4,38 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,33 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Стадия 2: DPPA (1,10 мл, 5,02 ммоль) и триэтиламин (513 мкл, 3,68 ммоль) добавляли к раствору 2-(этоксикарбонил)-4-метилтриазол-5-карбоновой кислоты (0,72 г, 3,35 ммоль) в *трет*-бутаноле (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. растворитель удаляли, остаток обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (20-40% этилацетата в циклогексане) с получением этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилтриазол-2-карбоксилата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  287,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,00$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 10,49 (с, 1H), 4,30 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,50 (с, 9H), 1,30 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Стадия 3: 1 М LiOH в  $H_2O$  (10 мл, 10 ммоль) добавляли к суспензии этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилтриазол-2-карбоксилата (0,60 г, 2,1 ммоль) в THF (20 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 7 ч. Затем THF удаляли и остаток обрабатывали водой и промывали этилацетатом. Водную фазу подкисляли конц. HCl и полученную

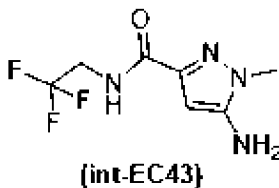
белую суспензию перемешивали в течение 30 мин перед тем, как ее отфильтровывали холодной и сушили под высоким вакуумом с получением 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилтриазол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z$  259,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,62$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 13,37 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,50 (с, 9H).

Синтез 5-амино-N-изопропил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (int-EC42)



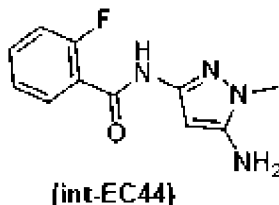
5-Амино-N-изопропил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC42**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (**int-EC40**), за исключением того, что 2,2-дифторэтанамин заменяли пропан-2-амином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  183,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,46$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,77 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 6,55 (с, 3H), 5,85 (с, 1H), 4,09-3,93 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,12 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Синтез 5-амино-N-изопропил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (int-EC43)



5-Амино-N-изопропил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC43**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (**int-EC40**), за исключением того, что 2,2-дифторэтанамин заменяли 2,2,2-трифторэтанамином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  223,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,48$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,38 (т,  $J=6,7$  Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 3,94-3,91 (м, 5H), 3,59 (с, 3H).

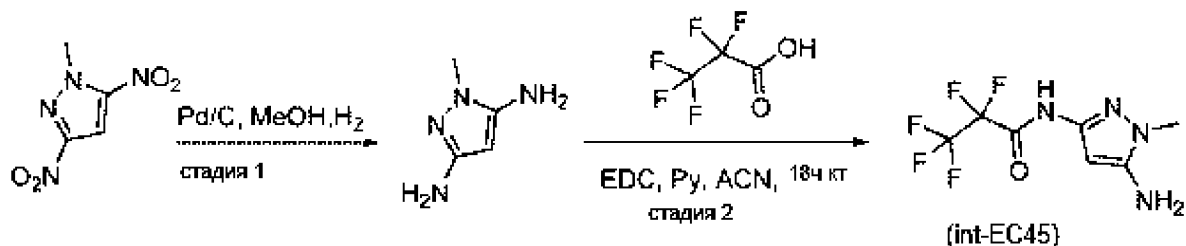
Синтез N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фторбензамида (int-EC44)



N-(5-Амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фторбензамид (**int-EC44**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)изобутирамида (**int-EC38**), за исключением того, что изомасляную кислоту (стадия 5) заменяли 2-фторбензойной кислотой. ЖХМС (способ b)  $m/z$  235,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,54$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 11,54 (с, 1H), 8,92 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,10-8,02 (м, 1H), 7,73 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,69-7,59 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,59 (с, 3H),

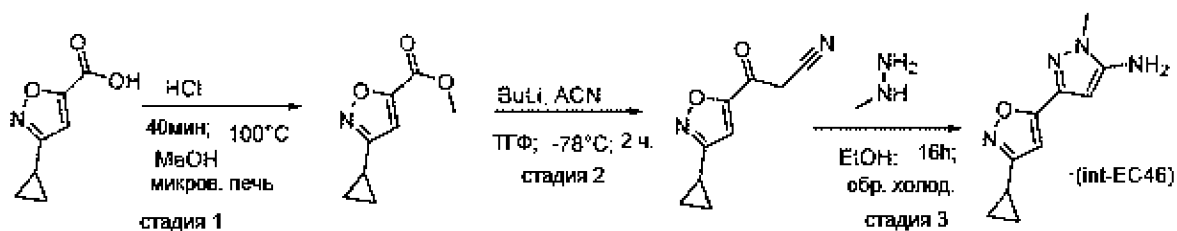


3,57 (с, 3H).

Синтез N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2,3,3,3-пентафторпропанамида (int-EC45)

Стадия 1: Раствор 1-метил-3,5-динитро-1H-пиразола (1,0 г, 5,81 ммоль) в MeOH (110 мл) гидрировали с использованием H cube (10% Pd/C, полностью H<sub>2</sub> условия, 30°C). Затем раствор концентрировали с получением 1-метил-1H-пиразол-3,5-диамина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (способ b) m/z 113,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,68 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 4,86 (с, 2H), 4,57 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,25 (с, 3H).

Стадия 2: EDC (512 мг, 2,68 ммоль) добавляли при к. т. к раствору 1-метил-1H-пиразол-3,5-диамина (150 мг, 1,338 ммоль), 2,2,3,3,3-пентафторпропановой кислоты (139 мкл, 1,34 ммоль) и пиридина (539 мкл, 6,69 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (40-80% этилацетата в циклогексане) с получением N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,2,3,3,3-пентафторпропанамида (int-EC45). ЖХМС (способ b) m/z 259,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,64 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 11,66 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,47 (с, 3H).

Синтез 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (int-EC46)

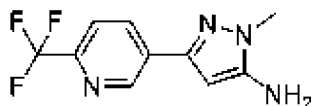
Стадия 1: Смесь 3-циклопропилизоксазол-5-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,53 ммоль) в 1,25 М HCl в MeOH (15 мл, 18,75 ммоль) нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 40 мин. После охлаждения до к. т. растворитель удаляли, остаток растворяли в MeOH и растворитель удаляли. После повторения такого процесса трижды получали метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат. ЖХМС (способ b) m/z 168,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,84 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 7,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,16-

2,00 (м, 1H), 1,11-0,99 (м, 2H), 0,90-0,77 (м, 2H).

Стадия 2: Ацетонитрил (0,687 мл, 13,16) добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$  к 1,6 М раствору *n*-BuLi в гексане (8,23 мл, 13,16 ммоль) в THF (25 мл). После перемешивания реакционной смеси при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин по каплям добавляли раствор метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилата (1,1 г, 6,58 ммоль) в THF (25 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь затем перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч перед тем, как ее гасили добавлением 2 н водн. HCl при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Ее затем обрабатывали этилацетатом и 2 н HCl и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали с получением 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-3-оксопропаннитрила. ЖХМС (способ b)  $m/z$  175,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ,  $t_{\text{R}}=0,73$  мин.

Стадия 3: Раствор 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-3-оксопропаннитрила (1,2 г, 6,81 ммоль) и метилгидразина (1,0 мл, 19,10 ммоль) в EtOH (60 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOH. Ее затем выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-100% этилацетата, содержащего 2% (3,5 М  $\text{NH}_3$  в метаноле) в циклогексане) с получением 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (**int-EC46**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  205,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,65$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,32 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,06-0,96 (м, 2H), 0,85-0,75 (м, 2H).

Синтез 1-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC47**)



**(int-EC47)**

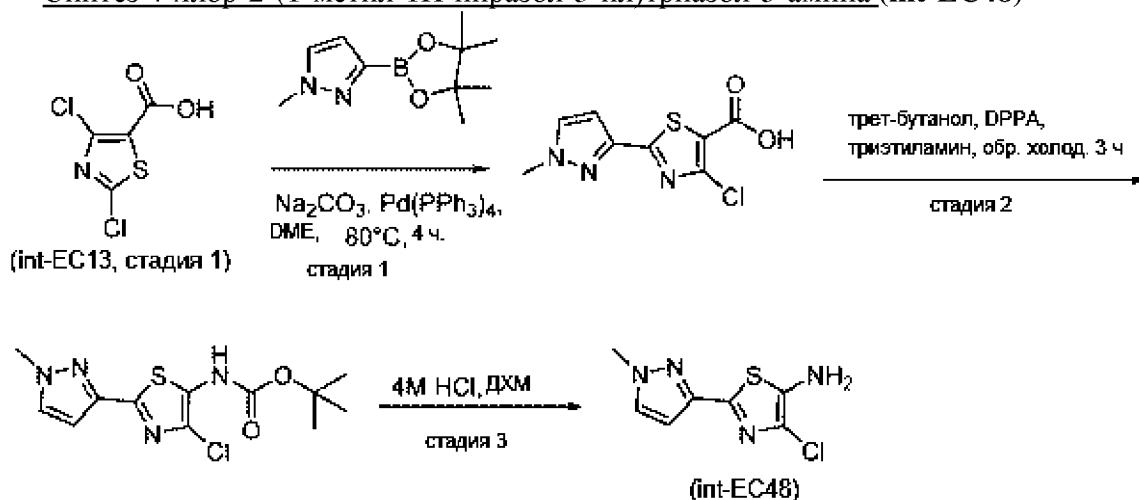
1-Метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC47**) получали с использованием способа, аналогичного описанному на стадии 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (**int-EC46**), за исключением того, что 3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат (стадия 2) заменяли метил 6-(трифторметил)никотинатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  243,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=0,75$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,04 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J=8,4, 2,1$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).

Следует отметить, что метил 6-(трифторметил)никотинат получали с использованием следующей процедуры:

2 М раствор триметилсилилдиазометана в гексане (32,7 мл, 65,4 ммоль) добавляли при  $0^{\circ}\text{C}$  к раствору 6-(трифторметил)никотиновой кислоты (5,0 г, 26,2 ммоль) в MeOH (200 мл). После перемешивания реакционную смесь при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, реакционную смесь концентрировали, обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-50% этилацетата в

циклогексане) с получением метил-6-(трифторметил)никотината. ЖХМС (способ b)  $m/z$  206,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,93$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,24 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,57 (дд,  $J=8,3, 1,7$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-амина (int-EC48)



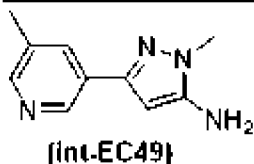
Стадия 1: Смесь 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (578 мг, 2,78 ммоль),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (146 мг, 0,126 ммоль), 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,4 мл, 8,8 ммоль) и 2,4-дихлортриазол-5-карбоновой кислоты (int-EC13, стадия 1, 500 мг, 2,52 ммоль) в DME (13 мл) нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь обрабатывали водой и промывали этилацетатом. Водную фазу подкисляли конц. HCl и белый осадок отфильтровывали холодным с получением 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z$  243,9  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,52$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 13,84 (с, 1H), 7,91 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,84 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 3,94 (с, 3H).

Стадия 2: DPPA (515 мкл, 2,34 ммоль) и триэтиламин (261 мкл, 1,87 ммоль) добавляли при к. т. к раствору 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-карбоновой кислоты (380 мг, 1,56 ммоль) в *трет*-бутаноле (12 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $95^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до к. т. растворитель удаляли и остаток обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (10-30% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил(4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  315,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,01$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 10,22 (с, 1H) 7,83 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H) 6,68 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H) 3,90 (с, 3H) 1,49 (с, 9H).

Стадия 3: 4 М HCl в диоксане (7,6 мл, 30,5 ммоль) добавляли при к. т. к раствору *трет*-бутил(4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-ил)карбамата (400 мг, 1,27 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, перед этим ее охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Твердое вещество отфильтровывали, промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  и сушили под высоким вакуумом с получением 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-амина (int-EC48). ЖХМС (способ b)  $m/z$  215,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,61$  мин.  $^1H$  ЯМР

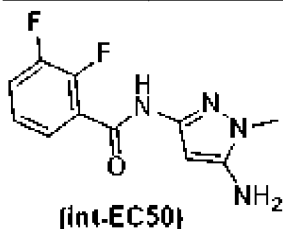
(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  м. д. 7,75 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H) 6,55 (д,  $J=2,20$  Гц, 1H) 6,37 (с, 3H) 3,85 (с, 3H).

Синтез 1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амина (int-EC49)



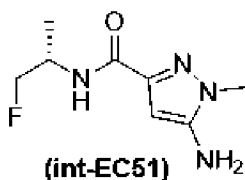
1-Метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC49**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что на стадии 2 3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат заменяли метил-5-метилникотинатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  189,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,38$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,65 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Синтез N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,3-дифторбензамида (int-EC50)



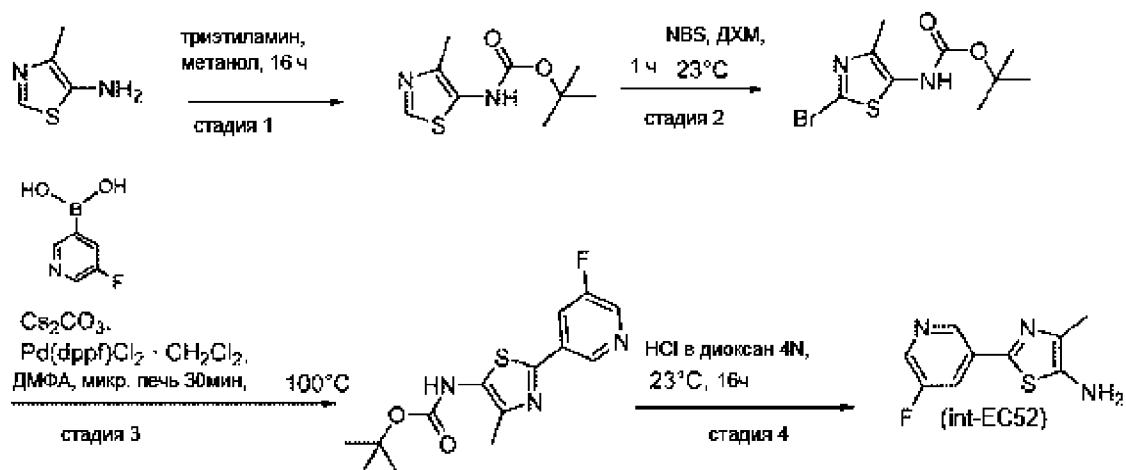
N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2,3-дифторбензамид (**int-EC50**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)изобутирамида (**int-EC38**), за исключением того, что изомасляную кислоту (стадия 5) заменяли 2,3-дифторбензойной кислотой. ЖХМС (способ b)  $m/z$  253,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,58$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 11,52 (с, 1H), 8,92 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 8,12-7,99 (м, 1H), 7,75-7,57 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,57 (с, 3H).

Синтез (S)-5-амино-N-(1-фторпропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (int-EC51)



(S)-5-амино-N-(1-фторпропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (**int-EC51**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамида (**int-EC40**), за исключением того, что 2,2-дифторэтанамином заменяли (S)-1-фторпропан-2-амином (стадия 3). ЖХМС (способ b)  $m/z$  201,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,42$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,77 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,16 (с, 3H), 4,53-4,10 (м, 3H), 3,58 (с, 3H), 1,12 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Синтез 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-амина (int-EC52)



Стадия 1: Раствор ди-*tert*-бутилдикарбоната (2,237 мл, 9,63 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли по каплям при 0°C к смеси 4-метил-1,3-триазол-5 амина (1,0 г, 8,76 ммоль) и триэтиламина (3,66 мл, 26,3 ммоль) в метаноле (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После удаления растворителя остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и раствор промывали водой и нас. NaHCO<sub>3</sub>, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (5-30% этилацетата в циклогексане) с получением *tert*-бутил(4-метилтриазол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b) *m/z* 215,1 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>*=0,81 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м. д. 9,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

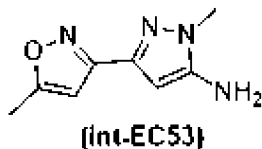
Стадия 2: NBS (0,640 г, 3,59 ммоль) добавляли при к. т. к раствору *tert*-бутил(4-метилтриазол-5-ил)карбамата (0,70 г, 3,27 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (5-20% этилацетата в циклогексане) с получением *tert*-бутил(2-бром-4-метилтриазол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b) *m/z* 293,0 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>*=1,08 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ м. д. 10,23 (с, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 3: PdCl<sub>2</sub>dppf (52,4 мг, 0,072 ммоль) добавляли при к. т. к дегазированной смеси *tert*-бутил(2-бром-4-метилтриазол-5-ил)карбамата (70 мг, 0,239 ммоль), (5-фторпиридин-3-ил)бороновой кислоты (33,6 мг, 0,239 ммоль) и карбоната цезия (389 мг, 1,194 ммоль) в DMF (2,5 мл), а затем смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до к. т. реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters X-Bridge C18 OBD, 5 мкм, 30\*100 мм, элюент А: H<sub>2</sub>O+7,3 mM NH<sub>4</sub>OH, В: CH<sub>3</sub>CN+7,3 mM NH<sub>4</sub>OH, градиент: от 20 до 99% В за 12,5 мин, выдерживание 2,5 мин, поток 45 мл/мин) с получением *tert*-бутил(2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-ил)карбамата. ЖХМС (способ b) *m/z* 310,1 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>*=1,07 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м. д. 8,97-8,92 (м, 1H), 8,50-8,44 (м, 1H), 8,21 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,56 (с, 9H).

Стадия 4: *tert*-Бутил(2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-ил)карбамат (20

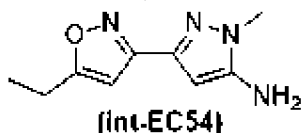
мг, 0,065 ммоль) обрабатывали 4 М НСl в диоксане (3 мл, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали с получением 2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-амина (**int-EC52**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  210,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,67$  мин.

Синтез 1-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC53**)



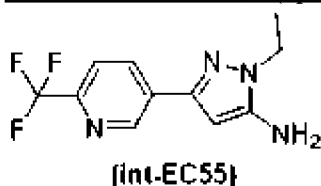
1-Метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC53**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадии 3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-3-оксопропаннитрил заменяли 3-(5-метилизоксазол-3-ил)-3-оксопропаннитрилом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  179,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,52$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,38 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

Синтез 3-(5-этилизоксазол-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC54**)



3-(5-Этилизоксазол-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (**int-EC54**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат (стадия 2) заменяли этил-5-этилизоксазол-3-карбоксилатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  193,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,64$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,41 (т,  $J=0,9$  Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,76 (кд,  $J=7,6, 0,9$  Гц, 2H), 1,24 (т,  $J=7,6$  Гц, 16H).

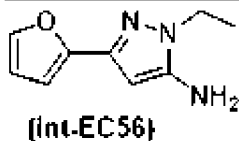
Синтез 1-этил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC55**)



1-Этил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC55**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат (стадия 2) заменяли метил-6-(трифторметил)никотинатом и метилгидразин (стадия 3) заменяли этилгидразином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  257,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,83$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,03 (с, 1H), 8,26 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,97 (к,  $J=7,9, 7,2$  Гц, 2H), 1,28 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

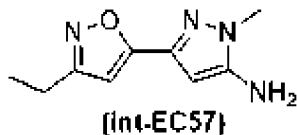
Следует отметить, что метил-6-(трифторметил)никотинат получали с использованием процедуры, описанной для синтеза 1-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC47**).

Синтез 1-этил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC56**)



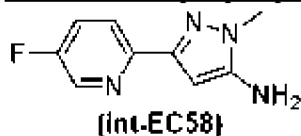
1-Этил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC56**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат (стадия 2) заменяли 3-(фуран-2-ил)-3-оксопропаннитрилом и метилгидразин (стадия 3) заменяли этилгидразином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  178,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,59$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,58 (с, 1H), 6,54-6,44 (м, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,89 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,24 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Синтез 3-(3-этилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC57**)



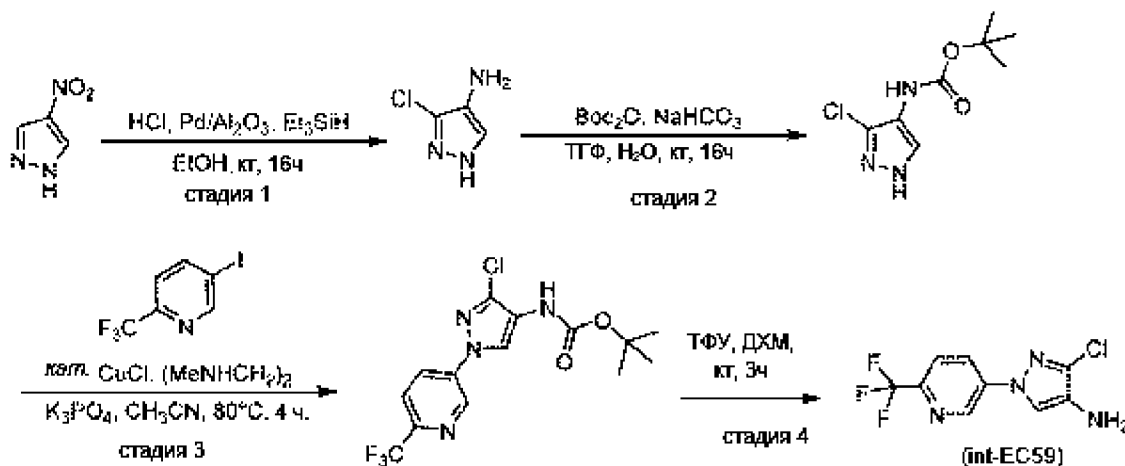
3-(3-Этилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (**int-EC57**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что 3-циклопропилизоксазол-5-карбоновую кислоту (стадия 1) заменяли 3-этилизоксазол-5-карбоновой кислотой. ЖХМС (способ b)  $m/z$  193,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,62$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,50 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,62 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,20 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Синтез 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC58**)



3-(5-Фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (**int-EC58**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что 3-циклопропилизоксазол-5-карбоновую кислоту (стадия 1) заменяли 5-фторпиридиновою кислотой. ЖХМС (способ b)  $m/z$  193,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,54$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,48 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 7,84 (дд,  $J=8,8$ , 4,7 Гц, 1H), 7,66 (тд,  $J=8,8$ , 3,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,58 (с, 3H).

Синтез 3-хлор-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-амина (**int-EC59**)



Стадия 1: Концентрированную HCl (14,5 мл) добавляли при к. т. к смеси 4-нитро-1H-пиразола (2,0 г, 17,7 ммоль) в EtOH (24 мл) и при перемешивании смесь продували аргоном в течение 10 мин. Затем добавляли Pd на оксиде алюминия (113 мг), а затем медленно добавляли триэтилсилан (11,3 мл, 70,7 ммоль). Смесь затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь затем фильтровали через слой целита и двухфазную смесь разделяли. Нижнюю фазу концентрировали с помощью ацетонитрила, который добавляли к смеси несколько раз до получения твердого вещества. Затем твердое вещество суспендировали в ацетонитриле и отфильтровывали. После промывания ацетонитрилом и сушки под высоким вакуумом 3-хлор-1H-пиразол-4-амин получали в виде соли HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 10,50 (с, 3H), 8,02 (с, 1H), 7,74 (с, 1H).

Стадия 2: Вос<sub>2</sub>O (3,74 г, 17,1 ммоль) добавляли при к. т. к смеси 3-хлор-1H-пиразол-4-амин (2,4 г, 15,6 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (2,88 г, 34,3 ммоль) в THF (28 мл)/H<sub>2</sub>O (2,8 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Смесь затем обрабатывали водой и этилацетатом и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением масла. После обработки циклогексаном и кратковременного нагревания образовалась суспензия, которую отфильтровывали, промывали циклогексаном и сушили с получением *tert*-бутил(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)карбамата. ЖХМС (способ b): m/z 218,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,75 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ (м. д.) 7,89 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 1,42 (с, 9H)

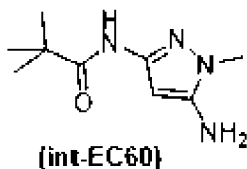
Стадия 3: *tert*-Бутил(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)карбамат (408 мг, 1,5 ммоль), 5-йод-2-(трифторметил)пиридин (491 мг, 1,8 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (637 мг, 3 ммоль) и CuCl (30 мг, 0,3 ммоль) в сухом ацетонитриле (6 мл) обрабатывали N, N'-диметилендиамином (331 мг, 3,75 ммоль) и смесь нагревали при 75°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к. т. смесь фильтровали через слой целита и промывали ацетонитрилом. Фильтрат затем концентрировали, повторно растворяли в ацетонитриле (10 мл) и обрабатывали водой (20 мл) с получением твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество затем растворяли в этилацетате и промывали солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной



хроматографией (10-20% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил(3-хлор-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамата. ЖХМС (способ b)  $m/z$  363,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,23$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м. д. 9,05 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 1,55 (с, 9H).

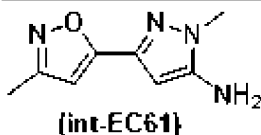
Стадия 4: *трет*-Бутил(3-хлор-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)карбамат (330 мг, 0,91 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (0,91 мл) обрабатывали TFA (0,91 мл, 11,8 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли  $CH_2Cl_2$  и обрабатывали нас.  $NaHCO_3$ . Водную фазу экстрагировали  $CH_2Cl_2$  и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали с получением 3-хлор-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-амина (**int-EC59**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  263,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,90$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,12 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,31 (дд,  $J=8,7, 2,6$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,56 (с, 2H).

Синтез N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиваламида (**int-EC60**)



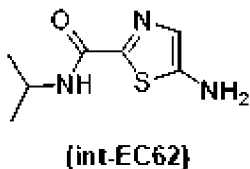
N-(5-Амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиваламид (**int-EC60**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)изобутирамида (**int-EC38**), за исключением того, что изомаляную кислоту (стадия 5) заменяли пивалевой кислотой. ЖХМС (способ b)  $m/z$  197,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,48$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 10,88 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 1,22 (с, 9H).

Синтез 1-метил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC61**)



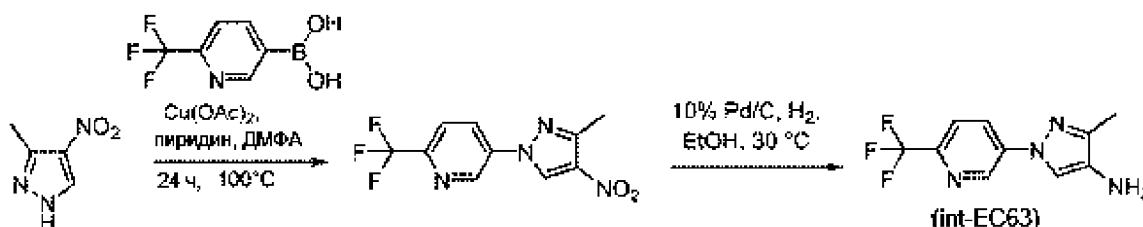
1-Метил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC61**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат (стадия 2) заменяли метил-3-метилизоксазол-5-карбоксилатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  179,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,51$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,46 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). ( $NH_2$  не обнаружен).

Синтез 5-амино-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC62**)



5-амино-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC62**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC40**), за исключением того, что 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновую кислоту заменяли 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)триазол-2-карбоновой кислотой и 2,2-дифторэтанимин заменяли пропан-2-амином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  186,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,54$  мин.

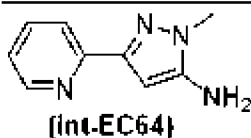
Синтез 3-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин (**int-EC63**)



Стадия 1: К раствору 3-метил-4-нитро-1H-пиразола (1,0 г, 7,87 ммоль) в DMF (100 мл) добавляли (6-(трифторметил)пиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,253 г, 11,80 ммоль),  $Cu(OAc)_2$  (0,471 г, 2,36 ммоль) и пиридин (0,255 мл, 3,15 ммоль) и раствор перемешивали в атмосфере кислорода при  $100^\circ C$  в течение 24 ч. После охлаждения до к. т. DMF выпаривали, остаток разбавляли в этилацетате и экстрагировали  $H_2O$ . Водный слой снова экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои сушили и выпаривали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (0-60% этилацетата в циклогексане) с получением 5-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина. ЖХМС (способ b)  $m/z$  273,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,08$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,82 (с, 1H), 9,37 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,60 (дд,  $J=8,5, 2,6$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).

Стадия 2: Раствор 5-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)-2-(трифторметил)пиридина (1,12 г, 4,11 ммоль) в этаноле (100 мл) гидрировали с использованием H cube (10% Pd/C, 1 атм,  $30^\circ C$ ). Раствор затем концентрировали и неочищенный продукт растворяли в  $CH_2Cl_2$  и промывали 2 н HCl. Водный слой делали основным при помощи 2 н NaOH и экстрагировали 3 раза  $CH_2Cl_2$ . Объединенные органические слои концентрировали с получением 3-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-амин (**int-EC63**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  243,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,76$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,08 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,23 (дд,  $J=8,7, 2,6$  Гц, 1H), 7,91 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,18 (с, 3H).

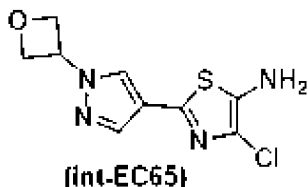
Синтез 1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC64**)



1-Метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC64**) получали с

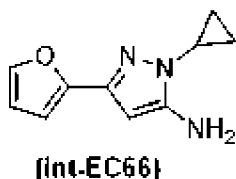
использованием аналогичного способа, который описан на стадии 3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-3-оксопропаннитрил заменяли 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрилом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  175,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,36$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,49 (д,  $J=4,5$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,72 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,59 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-2-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-амина (**int-EC65**)



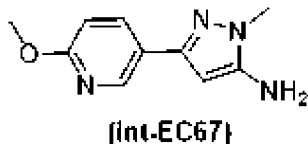
1-Метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC64**) получали с использованием аналогичного способа, описанного для синтеза 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-амина (**int-EC48**), за исключением того, что 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (стадия 2) заменяли 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  257,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,56$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,31 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,60-5,50 (м, 1H), 4,92-4,88 (м, 4H).

Синтез 1-циклопропил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC66**)



1-Циклопропил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC66**) получали с использованием аналогичного способа, описанного на стадии 3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-3-оксопропаннитрил заменяли 3-(фуран-2-ил)-3-оксопропаннитрилом и метилгидразин заменяли циклопропилгидразином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  190,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,64$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,58 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 6,50 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,47 (дд,  $J=3,3, 1,8$  Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,27-3,16 (м, 1H), 0,99-0,86 (м, 4H).

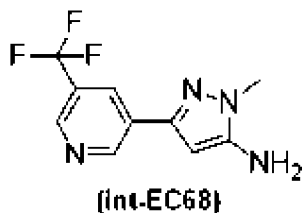
Синтез 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC67**)



3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (**int-EC67**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат заменяли метил-6-

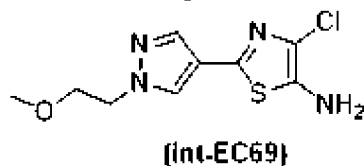
метоксиникотинатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  205,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,57$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,41 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,94 (дд,  $J=8,6, 2,3$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,54 (с, 3H).

Синтез 1-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амина (int-EC68)



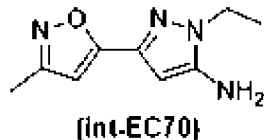
1-Метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC68**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат заменяли метил-5-(трифторметил)никотинатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  243,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,74$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,15 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,60 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-амина (int-EC69)



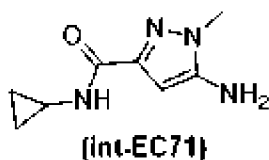
4-Хлор-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-амин (**int-EC69**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-амина (**int-EC48**), за исключением того, что 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (стадия 2) заменяли 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  259,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,62$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,11 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 5,11 (с, 3H), 4,26 (т,  $J=5,3$  Гц, 2H), 3,69 (т,  $J=5,3$  Гц, 3H), 3,23 (с, 3H).

Синтез 1-этил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-амина (int-EC70)



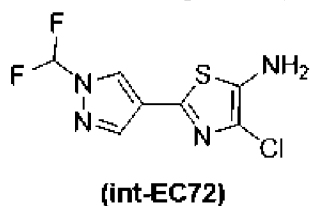
1-Этил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC70**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат (стадия 2) заменяли метил-3-метилизоксазол-5-карбоксилатом и метилгидразин (стадия 3) заменяли этилгидразином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  193,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,58$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,44 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,94 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,25 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Синтез 5-амино-N-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоамида (int-EC71)



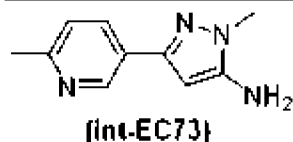
5-Амино-N-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC71**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-N-(2,2-дифторэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид (**int-EC40**), за исключением того, что 2,2-дифторэтанамин заменяли циклопропиламином. ЖХМС (способ b)  $m/z$  181,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,38$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 7,97 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,81-2,70 (м, 1H), 0,69-0,45 (м, 4H). ( $NH_3^+$  не обнаружен).

Синтез 4-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-амина (**int-EC72**)



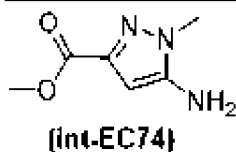
4-Хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-амин (**int-EC72**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-амина (**int-EC48**), за исключением того, что 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (стадия 2) заменяли 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  251,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,73$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 8,67 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (т,  $J=58,9$  Гц, 1H). ( $NH_3^+$  скрытый в пике воды).

Синтез 1-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амина (**int-EC73**)



1-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (**int-EC73**) получали с использованием аналогичного способа, который описан на стадиях 2-3 для синтеза 3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амина (**int-EC46**), за исключением того, что метил-3-циклопропилизоксазол-5-карбоксилат заменяли метил-6-метилникотинатом. ЖХМС (способ b)  $m/z$  189,1  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,35$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  м. д. 8,79 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,65 (с, 2H), 2,69 (с, 3H).

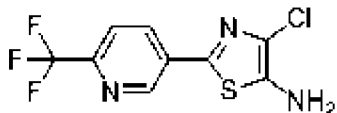
Синтез метил-5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (**int-EC74**)



Метил-5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат (**int-EC74**) получали с

использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-4-хлор-N-изопропилтриазол-2-карбоксамида (**int-EC39**), за исключением того, что 4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-карбоновую кислоту заменяли 3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислотой. ЖХМС (способ б)  $m/z$  156,2  $[M+H]^+$ ,  $t_R=0,36$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 6,89 (с, 3H), 5,74 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,59 (с, 3H).

Синтез 4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-амина (**int-EC75**)



**(int-EC75)**

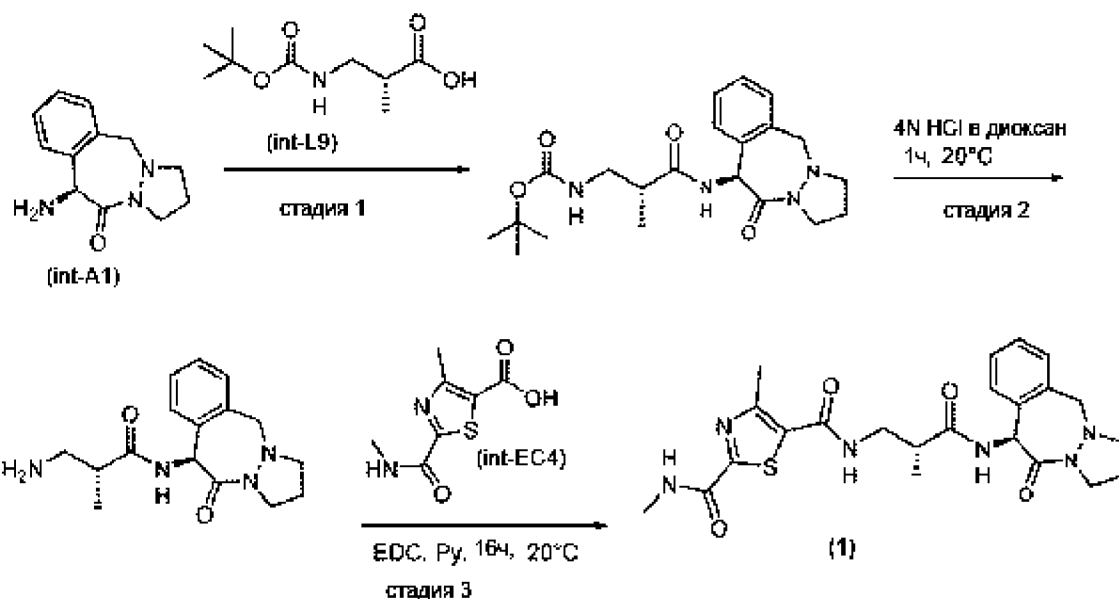
4-Хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-амин (**int-EC75**) получали с использованием аналогичного способа, который описан для синтеза 5-амино-4-хлор-N-изопропилтриазол-2-карбоксамид (**int-EC39**), за исключением того, что 4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC9**) заменяли 4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоновой кислотой (**int-EC6**). ЖХМС (способ б)  $m/z$  280,0  $[M+H]^+$ ,  $t_R=1,00$  мин.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м. д. 9,04 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,27 (дд,  $J=8,3, 2,2$  Гц, 1H), 7,90 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,51 (с, 2H).

В таблице ниже перечислены промежуточные соединения аминного типа ЕС, которые были приобретены.

Код промежуточного соединения	Структура соединения	Название соединения	Источник
Int-EC76		3,3,3-трифторпропан-1-амин	ABCR (AB231459)
Int-EC77		2-фторанилин	ABCR (AB103830)
Int-EC78		2,6-диметиланилин	ABCR (AB116158)

**Синтез соединений примеров**

Пример 1:  $N^2,4$ -диметил- $N^5$ -((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид (**1**)



Стадия 1: К раствору (S)-10-амино-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (**int-A1**) (5,0 г, 11,12 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли (R)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропановую кислоту (**int-L9**) (2,26 г, 11,12 ммоль), DIPEA (5,83 мл, 33,4 ммоль) и TOTU (3,65 г, 11,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и неочищенный продукт растворяли в этилацетате и промывали 1 н HCl и нас. NaHCO<sub>3</sub>, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением масла, которое обрабатывали холодным Et<sub>2</sub>O для кристаллизации продукта. Полученный осадок собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением *tert*-бутил((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)карбамата. ЖХМС (способ а) m/z 403,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,92 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,62-3,43 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,21-3,08 (м, 2H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,89-2,79 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,01 (д, J=6,7 Гц, 3H).

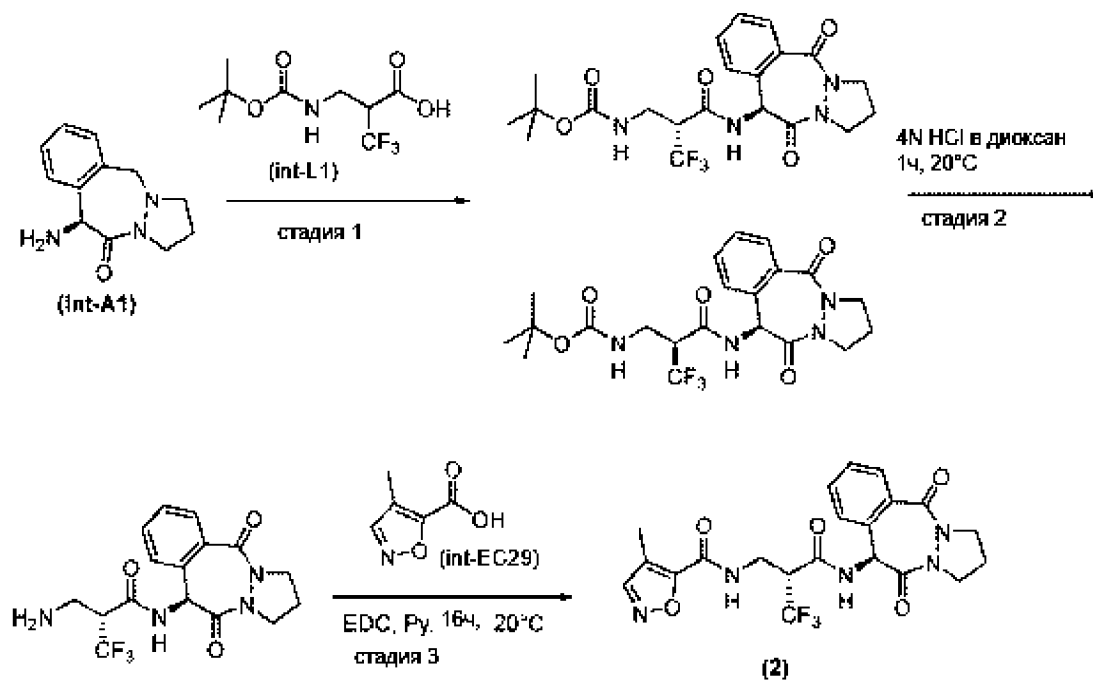
Стадия 2: *tert*-Бутил((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)карбамат (4,92 г, 11,0 ммоль) растворяли в 4 н HCl (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем добавляли CH<sub>3</sub>CN/Et<sub>2</sub>O. Полученный осадок отфильтровывали, промывали холодным Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме с получением (R)-3-амино-2-метил-N-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида. ЖХМС (способ а) m/z 303 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,41 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 8,74 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 3H), 7,31 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,94-2,79 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,5

Гц, 3H).

Стадия 3: 4-Метил-2-(метилкарбамоил)триазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC4**) (10 мг, 0,04 ммоль) и EDC (14,71 мг, 0,077 ммоль) добавляли к раствору (R)-3-амино-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида (13 мг, 0,038 ммоль) в пиридине (2 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Этилацетат добавляли к реакционной смеси и органическую фазу промывали нас.  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Waters SunFire Prep C18 OBD 5 мкм, 30\*100 мм, поток: 40 мл/мин,  $\text{CH}_3\text{CN}$ : 5 мин до 5%, 25 мин до 60%) с получением  $\text{N}^2,4$ -диметил- $\text{N}^5$ -((R)-2-метил-3-оксо-3-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксиамида (**1**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  485,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,73$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  м. д.: 8,84 (к,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,40 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 8,36 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,92 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,73 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,63-3,40 (м, 3H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,80 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,43-2,26 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,10 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H).

Альтернативно, полученный продукт растирали в МТВЕ (или ацетонитриле) и суспензию фильтровали с получением твердого вещества. Твердое вещество затем сушили в вакууме с получением соединения примера 1 в кристаллической форме.

Пример 2: N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метилизоксазол-5-карбоксамид (**2**)



Стадия 1. К смеси (S)-10-амино-2,3-дигидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-5,11(1H,10H)-диона (550 мг, 2,1 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) добавляли 2-(((мет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3,3,3-трифторпропановую кислоту (**int-L1**) (528 мг, 2,1



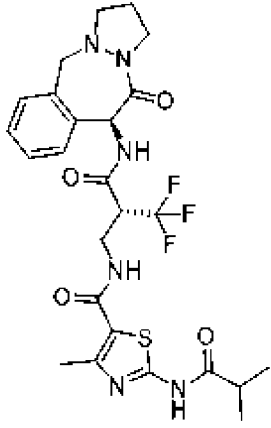
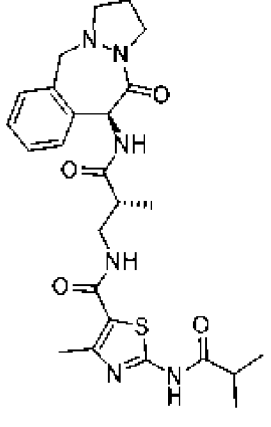
ммоль), TOTU (674 мг, 2,1 ммоль) и DIPEA (1,1 мл, 6,2 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в этилацетате и промывали 1 н HCl и нас. раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением смеси стереоизомеров. Неочищенное вещество очищали методом флэш-хроматографии (0-30% этилацетата в циклогексане) с получением требуемого изомера *трет*-бутил((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)карбамата. ЖХМС (условие а) m/z 471,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,99 мин.; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 9,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,08 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,33-4,06 (м, 3H), 3,69-3,57 (м, 1H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

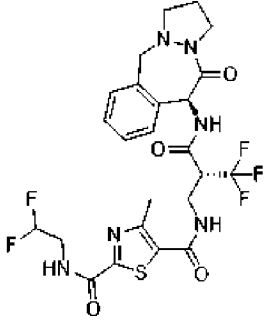
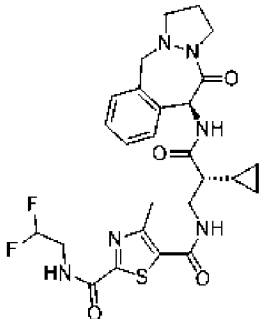
Стадия 2. Смесь *трет*-бутил((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)карбамата (360 мг, 0,8 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и обрабатывали CH<sub>3</sub>CN и Et<sub>2</sub>O. Осадок отфильтровывали, промывали холодным Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме с получением (R)-2-(аминометил)-N-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-3,3,3-трифторпропанамида в виде соли HCl, которую использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХМС (условие а) m/z 371,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,35 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 9,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 3H), 7,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,62 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 6,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,34-4,16 (м, 2H), 4,11-3,97 (м, 1H), 3,73-3,58 (м, 1H), 3,32-3,18 (м, 3H), 2,23-2,05 (м, 2H).

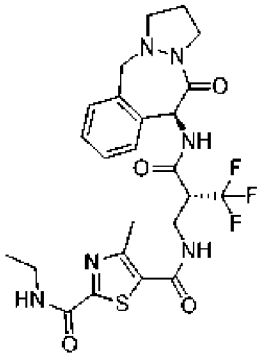
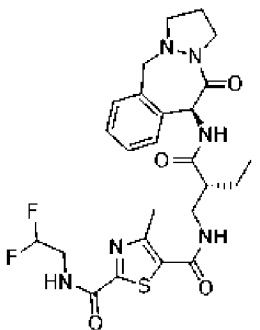
Стадия 3. 4-Метилизоксазол-5-карбоновую кислоту (**int-EC29**) (80 мг, 0,20 ммоль) и EDC (75 мг, 0,39 ммоль) добавляли при к. т. к смеси (R)-2-(аминометил)-N-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-3,3,3-трифторпропанамида (50 мг, 0,39 ммоль) в пиридине (2 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем обрабатывали этилацетатом и промывали нас. раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метилизоксазол-5-карбоксамиды (**2**). ВЭЖХ (условие а) m/z 480,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,78 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 9,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 9,05 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 5,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,42-4,17 (м, 2H), 4,11-3,99 (м, 1H), 3,74-3,57 (м, 3H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,20-2,08 (м, 2H).

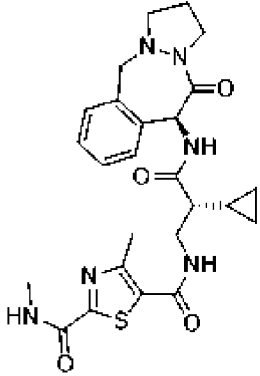
В таблице 1 приведены дополнительные примеры соединений (примеры 3-61), которые получали способами, аналогичными описанным в примере 1 или примере 2. Перечислены соответствующие промежуточные соединения, используемые на каждой стадии, а также условия соединения для стадии 3.

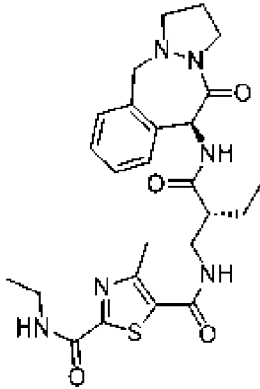
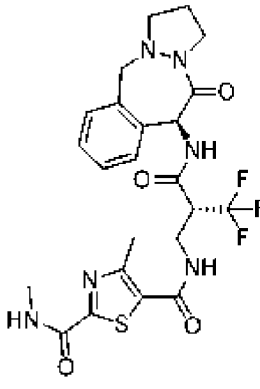
**Таблица 1**

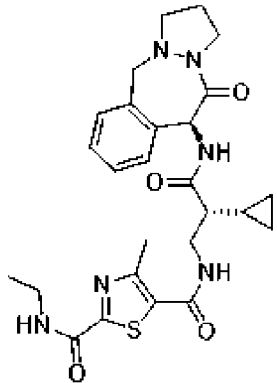
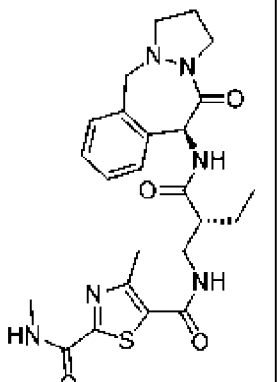
Пример №	Структура соединения	Название соединения	Параметры реакции	Аналитические данные
3		2- Изобутирамид о-4-метил-N- ((R)-3,3,3- трифтор-2- (((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1Н,5Н- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)карбамоил) пропил)триазо л-5- карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и int- L1  Стадия 3: int-EC1; EDC, пиридин	m/z 567,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,90 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м. д.: 12,24 (с, 1Н), 9,06 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,16 (т, J=5,5 Гц, 1Н), 7,18-7,11 (м, 2Н), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,87 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,76 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 4,31-4,17 (м, 3Н), 3,77-3,46 (м, 4Н), 3,20-3,13 (м, 2Н), 2,80- 2,69 (м, 1Н), 2,48 (с, 3Н), 2,40-2,26 (м, 1Н), 2,20- 2,01 (м, 1Н), 1,12 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 6Н).
4		2- Изобутирамид о-4-метил-N- ((R)-2-метил-3- оксо-3-(((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1Н,5Н- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)амино)проп ил)триазол-5- карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int- L9  Стадия 3: int-EC1; EDC, пиридин	m/z 513,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,81 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м. д.: 12,20 (с, 1Н), 8,31 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,84 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 7,21 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,14 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,88 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,71 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 4,23 (с, 2Н), 3,63-3,42 (м, 3Н), 3,28-3,22 (м, 1Н), 3,21- 3,13 (м, 2Н), 3,11-3,00 (м, 1Н), 2,77-2,67 (м,

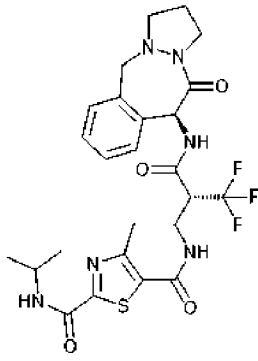
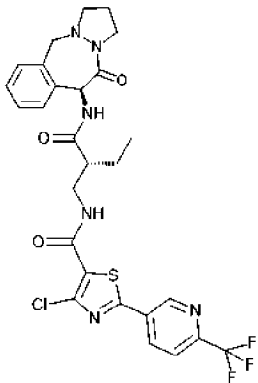
				1H), 2,47 (с, 3H), 2,41-2,26 (м, 1H), 2,11 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,11 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 6H), 1,08 (д, J=6,9 Гц, 3H).
5		<p>N<sup>2</sup>-(2,2-Дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксимид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int-L1 Стадия 3: int-EC3; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 589,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,93 мин (ЖХ/МС условие а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (т, J=6,2 Гц, 1H), 9,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,84 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,15 (тт, J=55,9, 4,2 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,77-3,60 (м, 4H), 3,59-3,46 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H).</p>
6		<p>N<sup>5</sup>-((R)-2-Циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)проп</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int-L2 Стадия 3: int-EC3; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 561,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,90 мин (ЖХ/МС условие а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,19 (т, J=4,6 Гц, 1H), 8,48 (т, J=5,1 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,13 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,14 (тт, J=56,4, 3,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H),</p>

		ил)-N <sup>2</sup> -(2,2-дифторэтил)-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид		3,75-3,60 (м, 2H), 3,58-3,44 (м, 4H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,34 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,18-1,99 (м, 1H), 1,03-0,79 (м, 1H), 0,63-0,48 (м, 1H), 0,48-0,35 (м, 2H), 0,34-0,21 (м, 1H).
7		N <sup>2</sup> -Этил-4-метил-N <sup>5</sup> -((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразо-ло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид	Стадия 1: int-A1 и int-L1 Стадия 3: int-EC2; EDC, пиридин	m/z 553,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,91 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,14 (д, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,87 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,67 (м, 6H), 3,26 (м, 3H), 3,13 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,11 (с, 3H)
8		N <sup>2</sup> -(2,2-Дифторэтил)-4-метил-N <sup>5</sup> -((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразо-ло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)этил)триазол-2,5-дикарбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC3; EDC, пиридин	m/z 549,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,87 мин (ЖХМС условие а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,27-9,10 (м, 1H), 8,48-8,33 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,34-5,94 (м,

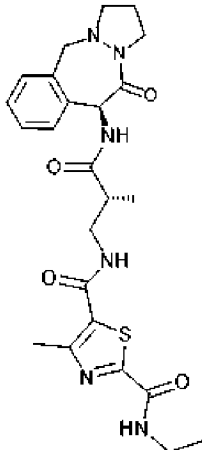
		ил)карбамоил) бутил)триазол- 2,5- дикарбоксамид		1H), 4,23 (с, 2H), 3,73- 3,60 (м, 1H), 3,58-3,35 (м, 4H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,22-3,10 (м, 2H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,41-2,25 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,59- 1,42 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H).
9		<p>N<sup>5</sup>-((R)-2- Циклопропил- 3-оксо-3-((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)амино)проп ил)-N<sup>2</sup>,4- диметилтриазо л-2,5- дикарбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int- L2 Стадия 3: int-EC4; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 511,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,79 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,91- 8,78 (м, 1H), 8,42 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,56-3,52 (м, 4H), 3,35- 3,25 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,79 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,37-2,27 (м, 2H), 2,18- 2,04 (м, 1H), 0,94-0,84 (м, 1H), 0,59-0,48 (м, 1H), 0,46-0,35 (м, 2H), 0,30-0,18 (м, 1H).</p>

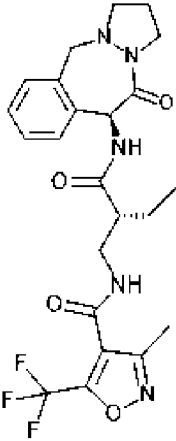
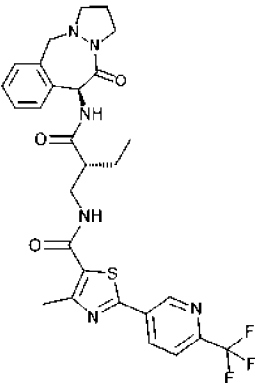
10		<p>N<sup>2</sup>-Этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC2; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 513,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,85 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,41-8,31 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,38-3,21 (м, 5H), 3,17 (ддд, J=11,4, 7,5, 2,6 Гц, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,35 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,60-1,40 (м, 2H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H).</p>
11		<p>N<sup>2</sup>,4-Диметил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int-L1 Стадия 3: int-EC4; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 539,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,85 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,91-8,84 (м, 1H), 8,81-8,73 (м, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,88 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H),</p>

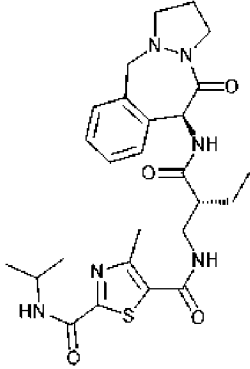
		дикарбоксамид		2,80 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,41-2,27 (м, 2H), 2,17-2,00 (м, 1H).
12		<p>N<sup>5</sup>-((R)-2- Циклопропил- 3-оксо-3-(((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)амино)проп ил)-N<sup>2</sup>-этил-4- метилтриазол- 2,5- дикарбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int- L2 Стадия 3: int-EC2; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 525,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,88 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,89 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,40 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,60-3,41 (м, 4H), 3,28- 3,20 (м, 3H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,15- 2,06 (м, 1H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,94-0,81 (м, 1H), 0,60-0,46 (м, 1H), 0,43-0,33 (м, 2H), 0,31-0,16 (м, 1H).</p>
13		<p>N<sup>2</sup>,4-Диметил- N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)карбамоил) бутил)триазол-</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int- L3 Стадия 3: int-EC4; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 499,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,78 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,88- 8,81 (м, 1H), 8,41-8,33 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,49-</p>

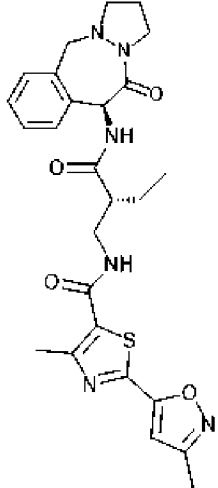
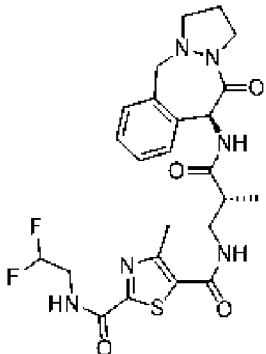
		2,5- дикарбоксамид		3,40 (м, 1H), 3,37-3,25 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,79 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,58-1,41 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H).
14		N <sup>2</sup> -Изопропил- 4-метил-N <sup>5</sup> - ((R)-3,3,3- трифтор-2- (((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо- ло[1,2- а][1,2]диазепи- н-10- ил)карбамоил) пропил)триази- ол-2,5- дикарбоксамид	Стадия 1: int-A1 и int- L1 Стадия 3: int-EC5; EDC, пиридин	m/z 567,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,98 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,16 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,78 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,15-4,03 (м, 1H), 3,76- 3,60 (м, 2H), 3,58-3,48 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,37 (дд, J=20,8, 10,4 Гц, 1H), 2,11 (с, 1H), 1,19 (д, J=6,6 Гц, 6H).
15		4-Хлор-N-((R)- 2-(((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо- ло[1,2- а][1,2]диазепи	Стадия 1: int-A1 и Int- L3 Стадия 3: int-EC6; EDC, пиридин	m/z 607,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,15 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,33 (с, 1H), 8,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,44-8,32 (м, 1H), 8,09 (д, J=8,3 Гц, 1H),

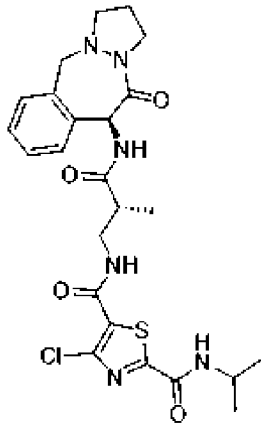
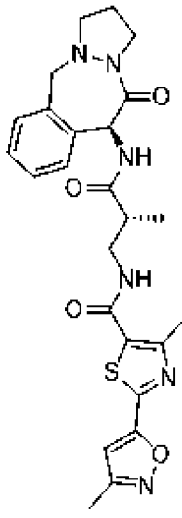


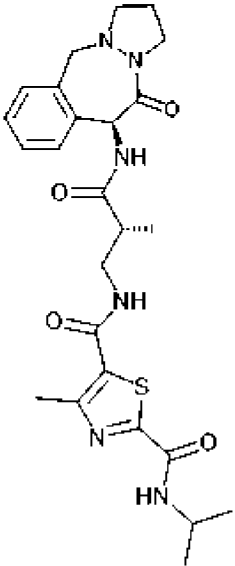
		н-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид		7,33-7,13 (м, 2H), 7,12-6,93 (м, 2H), 6,77 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,68-3,39 (м, 5H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 2,22-2,00 (м, 1H), 1,71-1,43 (м, 2H), 0,92 (т, J=6,5 Гц, 3H).
16		N <sup>2</sup> -Этил-4-метил-N <sup>5</sup> -((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L9 Стадия 3: int-EC2; EDC, пиридин	m/z 499,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,81 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,90 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,42-8,31 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 3,31-3,20 (м, 5H), 3,20-3,11 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 6H).

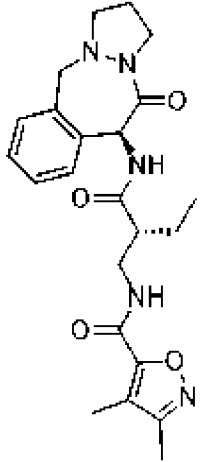
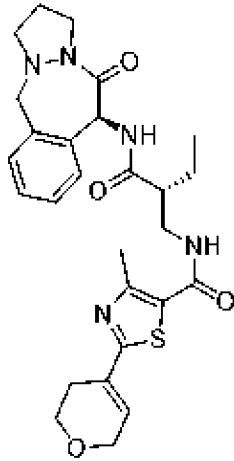
17		<p>3-Метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиридо[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)бутил)-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC20, замененный int-EC1; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 494,4 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=0,99</math> мин (ЖХМС способ b), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,78 (т, <math>J=5,8</math> Гц, 1H), 8,49 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 7,29 (д, <math>J=7,8</math> Гц, 1H), 7,22 (т, <math>J=7,4</math> Гц, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,77 (д, <math>J=9,1</math> Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,47-3,34 (м, 2H), 3,33-3,24 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,92-2,82 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,62-1,47 (м, 2H), 0,91 (т, <math>J=7,4</math> Гц, 3H).</p>
18		<p>4-Метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиридо[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC7; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 487,1 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=1,09</math> мин (ЖХМС способ b), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,28 (д, <math>J=2,2</math> Гц, 1H), 8,55 (дд, <math>J=8,2, 2,2</math> Гц, 1H), 8,46 (д, <math>J=9,1</math> Гц, 1H), 8,35 (т, <math>J=5,6</math> Гц, 1H), 8,06 (д, <math>J=8,3</math> Гц, 1H), 7,26 (д, <math>J=7,9</math> Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,03 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,92 (т, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,77 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,58-3,44 (м, 3H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,22-3,13</p>

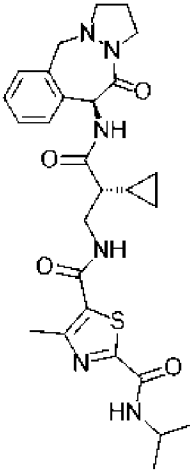
				(м, 1H), 3,00-2,89 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H), 1,62-1,45 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).
19		<p>N<sup>2</sup>-Изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC5; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 527,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,92 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,43-8,31 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,14-4,02 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 1H), 1,59-1,43 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H).</p>

20		<p>4-Метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC8; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 523,2 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=0,93</math> мин (ЖХМС способ b), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,47-8,34 (м, 2H), 7,24 (д, <math>J=7,9</math> Гц, 1H), 7,16 (т, <math>J=7,4</math> Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,03 (д, <math>J=7,7</math> Гц, 1H), 6,88 (т, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,76 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,59-3,41 (м, 3H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,60-1,44 (м, 2H), 0,91 (т, <math>J=7,4</math> Гц, 3H).</p>
21		<p><math>N^2</math>-(2,2-Дифторэтил)-4-метил-<math>N^5</math>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L9 Стадия 3: int-EC3; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 535,2 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=0,83</math> мин (ЖХМС условие а), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,25-9,14 (м, 1H), 8,46 (т, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 8,39 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1H), 7,22 (д, <math>J=7,9</math> Гц, 1H), 7,17 (т, <math>J=7,4</math> Гц, 1H), 7,04 (д, <math>J=7,5</math> Гц, 1H), 6,91 (т, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,73 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 1H), 6,14 (тт, <math>J=55,8, 4,0</math> Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,67 (т, <math>J=15,2</math> Гц, 2H), 3,57-3,39 (м, 3H), 3,28-3,25 (м, 1H),</p>

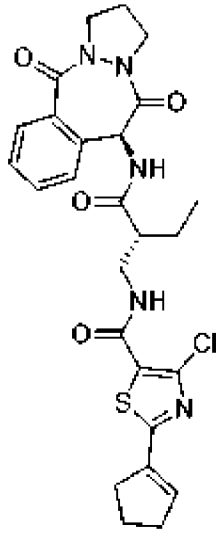
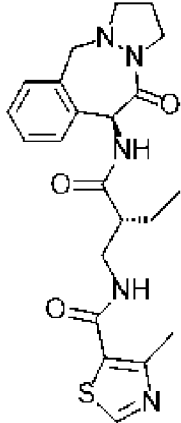
				3,24-3,12 (м, 2H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,09 (д, J=6,9 Гц, 3H).
22		4-Хлор-N <sup>2</sup> - изопропил-N <sup>5</sup> - ((R)-2-метил-3- оксо-3-(((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)амино)проп ил)триазол-2,5- дикарбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int- L9 Стадия 3: int-EC9; EDC, пиридин	m/z 533,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,94 мин (ЖХМС условие а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,93 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,47 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,44 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,63-3,43 (м, 3H), 3,41- 3,31 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,43-2,28 (м, 2H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,12 (д, J=6,9 Гц, 3H).
23		4-Метил-N- ((R)-2-метил-3- оксо-3-(((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10-	Стадия 1: int-A1 и Int- L9 Стадия 3: int-EC8; EDC, пиридин	m/z 509,4 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,88 мин (ЖХМС условие а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,46- 8,36 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,9 Гц,

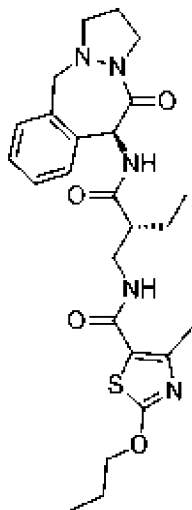
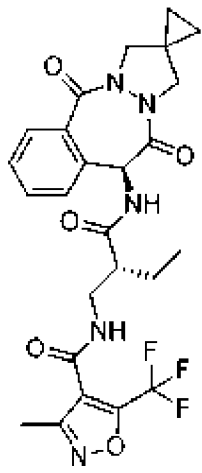
		ил)амино)проп ил)-2-(3- метилизоксазо л-5- ил)триазол-5- карбоксамид		1H), 4,23 (с, 2H), 3,60- 3,42 (м, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,17-2,02 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,9 Гц, 3H).
24		N <sup>2</sup> -Изопропил- 4-метил-N <sup>5</sup> - ((R)-2-метил-3- оксо-3-((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)амино)проп ил)триазол-2,5- дикарбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int- L9 Стадия 3: int-EC5; EDC, пиридин	m/z 513,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,88 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,46- 8,33 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,13-4,01 (м, 1H), 3,45 (дд, J=8,6, 6,1 Гц, 2H), 3,34-3,22 (м, 3H), 3,17 (ддд, J=10,9, 7,1, 2,6 Гц, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,40- 2,25 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,09 (д, J=7,0 Гц, 3H).

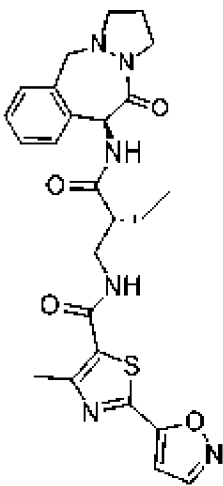
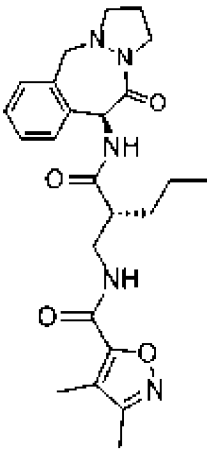
25		<p>3,4-Диметил- N-((R)-2-(((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо- ло[1,2- а][1,2]дiazепи- н-10- ил)карбамоил) бутил)изоксазо- л-5- карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int- L3 Стадия 3: int-EC21; ТЗР, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 ч 20°C</p>	<p>m/z 440,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,80 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,90 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,39 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,15- 2,02 (м, 1H), 1,61-1,42 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).</p>
26		<p>2-(3,6- Дигидро-2H- пиран-4-ил)-4- метил-N-((R)- 2-(((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо- ло[1,2- а][1,2]дiazепи- н-10- ил)карбамоил) бутил)триазол- 5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int- L3 Стадия 3: int-EC10; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 524,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,87 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,08 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,71-6,67 (м, 1H), 4,32-4,18 (м, 4H), 3,80 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,57-3,42 (м, 3H), 3,31-3,23 (м, 4H), 3,21- 3,13 (м, 1H), 2,96-2,84</p>

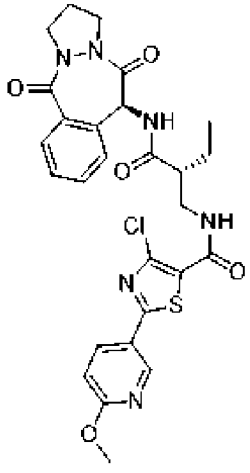
				(м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H).
27		<p>N<sup>5</sup>-((R)-2- Циклопропил- 3-оксо-3-((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо- ло[1,2- а][1,2]диазепи- н-10- ил)амино)проп- ил)-N<sup>2</sup>- изопропил-4- метилтриазол- 2,5- дикарбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int- L2</p> <p>Стадия 3: int-EC5; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 539,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,95 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,41 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,14-4,02 (м, 1H), 3,58- 3,50 (м, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,42- 2,27 (м, 2H), 2,19-2,03 (м, 1H), 1,18 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,95-0,83 (м, 1H), 0,59-0,48 (м, 1H), 0,47-0,36 (м, 2H), 0,30- 0,20 (м, 1H).</p>

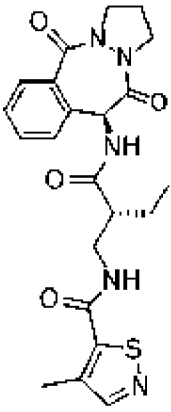
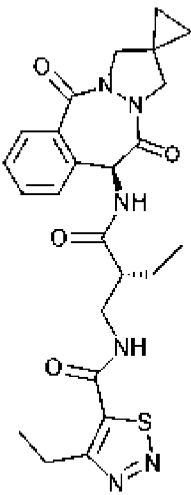


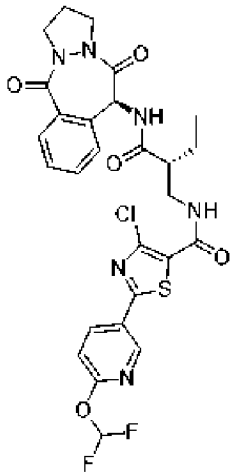
28		<p>4-Хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC11; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 542,1 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=1,05</math> мин (ЖХМС способ b), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,91 (д, <math>J=8,2</math> Гц, 1H), 8,13 (т, <math>J=5,6</math> Гц, 1H), 7,77 (д, <math>J=7,3</math> Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 6,79-6,69 (м, 1H), 5,98 (д, <math>J=8,2</math> Гц, 1H), 4,36-4,21 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,02-2,93 (м, 1H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,59-2,53 (м, 2H), 2,20-2,08 (м, 2H), 2,05-1,91 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 2H), 0,93 (т, <math>J=7,4</math> Гц, 3H).</p>
29		<p>4-Метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC22; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 442,2 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=0,73</math> мин (ЖХМС способ a), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,04 (с, 1H), 8,36 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 1H), 8,15 (т, <math>J=5,3</math> Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 7,03 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,83 (т, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,74 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,50-3,42 (м, 3H), 3,35-3,24 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,96-2,87 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,15-</p>

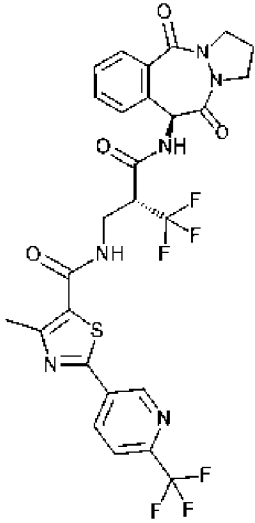
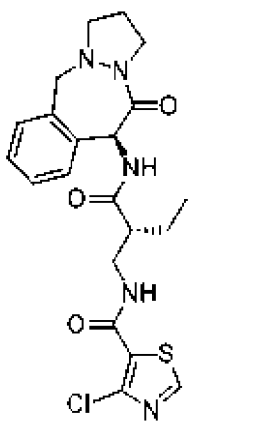
				2,02 (м, 1H), 1,58-1,42 (м, 2H), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H).
30		4-Метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)бутил)-2-пропокситриазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC23; EDC, пиридин	m/z 500,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,02 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,32 (т, J=6,6 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37-2,27 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 2H), 1,58-1,40 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3H).
31		N-((R)-2-(((S)-5,11-Диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)	Стадия 1: int-C1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC20; EDC, пиридин	m/z 534,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,00 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57-7,42 (м, 3H), 6,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,92 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,63 (д, J=11,2

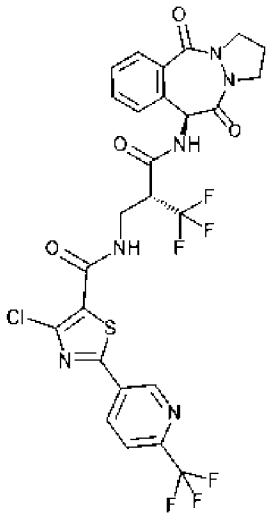
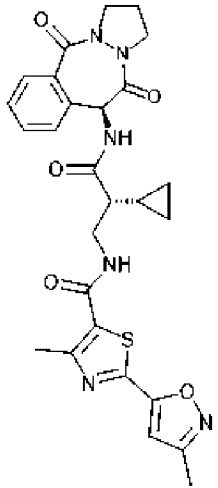
		бутил)-3-метил-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид		Гц, 1H), 3,52-3,33 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 2,97-2,84 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,63-1,51 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,85-0,67 (м, 4H).
32		2-(Изоксазол-5-ил)-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: Int-EC12; EDC, пиридин	m/z 509,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,87 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,25 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,89 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,59-3,43 (м, 3H), 3,38 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,26 (с, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40-2,30 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H), 1,63-1,43 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).
33		3,4-Диметил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин	Стадия 1: int-A1 и int-L4 Стадия 3: Int-EC21; ТЗР, DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 4 д, 20°C	m/z 534,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,00 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,46 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,90 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,93 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=9,1

		н-10-ил)карбамоил) пентил)изоксазол-5-карбоксамид		Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,51-3,49 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,57-1,47 (м, 1H), 1,43-1,27 (м, 3H), 0,89 (т, J=7,2 Гц, 3H).
34		4-Хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-B1 и Int-L3 Стадия 3: Int-EC13; EDC, пиридин	m/z 583,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,01 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,94 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,84-8,74 (м, 1H), 8,25-8,17 (м, 2H), 7,83-7,73 (м, 1H), 7,48-7,34 (м, 3H), 6,99 (дд, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,37-4,20 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,26-3,14 (м, 1H), 3,05-2,94 (м, 1H), 2,21-2,04 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

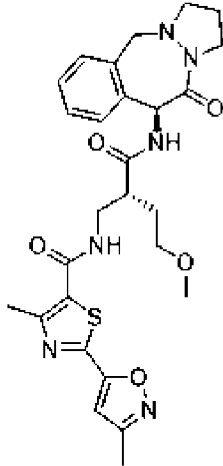
35		<p>N-((R)-2-(((S)-5,11-Диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)-4-метилизотриазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-B1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC24; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 456,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,75 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,34 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 5,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,35-4,21 (м, 1H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,69-3,57 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 3,04-2,91 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,20-2,09 (м, 2H), 1,62-1,42 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H).</p>
36		<p>N-((R)-2-(((S)-5,11-Диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-этил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-C1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC25; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 497,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,93 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,98 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,86 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 6,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,91 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,63 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H),</p>

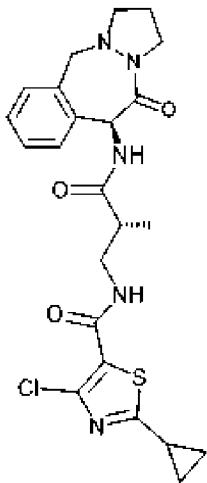
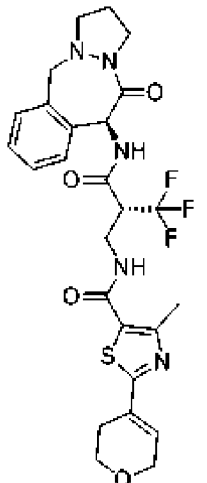
				3,30-3,25 (м, 1H), 3,14 (к, J=7,5 Гц, 2H), 3,03-2,90 (м, 1H), 1,63-1,46 (м, 2H), 1,26 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,84-0,67 (м, 4H).
37		4-Хлор-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-B1 и Int-L3 Стадия 3: Int-EC14; EDC, пиридин	m/z 619,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,08 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,79 (т, J=72,2 Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 3H), 7,27 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,35-4,20 (м, 1H), 4,14-3,96 (м, 1H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,24-2,06 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

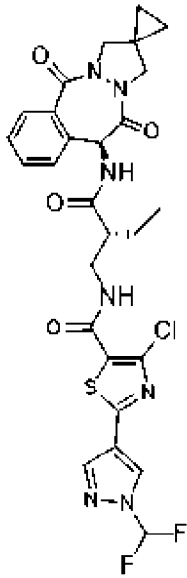
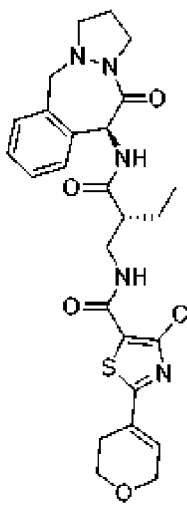
38		<p>N-((R)-2-(((S)-5,11-Диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-B1 и int-L1 Стадия 3: Int-EC7; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 641.4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,12 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (д, J=8,2 Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,73 (т, J=4,7 Гц, 1H), 8,56 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (т, J=4,1 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,43-4,19 (м, 2H), 4,12-3,97 (м, 1H), 3,83-3,52 (м, 3H), 3,22 (к, J=8,1 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,24-2,01 (м, 2H).</p>
39		<p>4-Хлор-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC26 ; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 462,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,81 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 8,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,27 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,58-3,46 (м, 3H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,63-1,42 (м, 2H), 0,90 (т,</p>

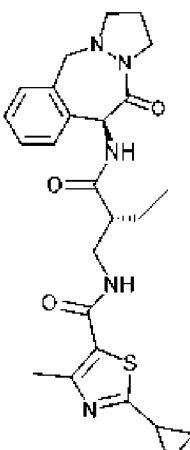
				J=7,4 Гц, 3H).
40		4-Хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-B1 и int-L1 Стадия 3: Int-EC6; EDC, пиридин	m/z 661,1 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,17 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,58 (д, J=8,2 Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,71 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 5,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,32 (д, J=28,6 Гц, 2H), 4,14-3,95 (м, 1H), 3,83-3,70 (м, 2H), 3,69-3,56 (м, 1H), 2,25-2,08 (м, 3H).
41		N-((R)-2-Циклопропил-3-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)-4-метил-2-(3-	Стадия 1: int-B1 и int-L2 Стадия 3: Int-EC8; EDC, пиридин	m/z 549,4 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,92 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,45 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,11-3,99 (м, 1H), 3,72-3,58 (м, 1H), 3,56-3,46 (м, 2H), 3,25-3,17 (м, 1H),

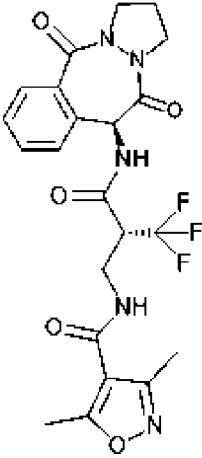
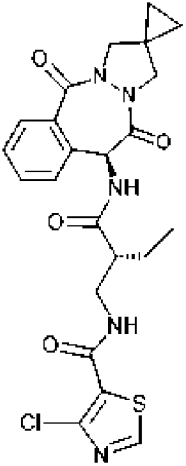


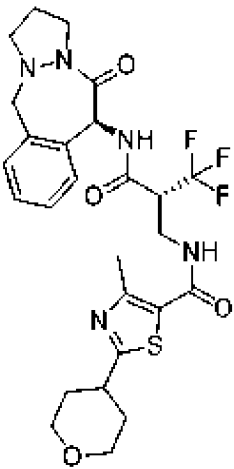
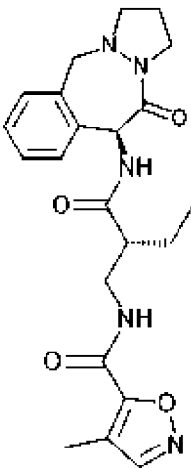
		метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамид		2,57 (с, 3H), 2,44-2,35 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,22-2,03 (м, 2H), 1,00-0,81 (м, 1H), 0,62-0,53 (м, 1H), 0,51-0,37 (м, 2H), 0,34-0,23 (м, 1H).
42		N-((R)-4-Метокси-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и int-L5 Стадия 3: Int-EC8; EDC, пиридин	m/z 553,4 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,90 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,40 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,59-3,45 (м, 3H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 1H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,37 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 2H).

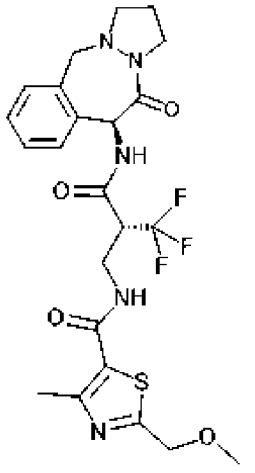
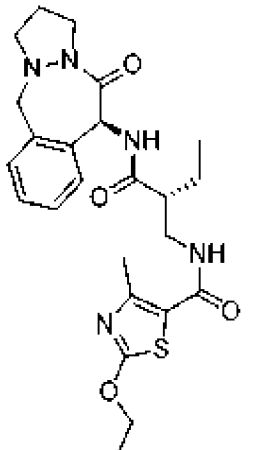
43		<p>4-Хлор-2-циклопропил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L9 Стадия 3: Int-EC15; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 488,2 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=0,95</math> мин (ЖХМС способ а), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,45 (д, <math>J=9,0</math> Гц, 1H), 8,07 (т, <math>J=5,6</math> Гц, 1H), 7,19 (ддд, <math>J=6,8, 3,7, 2,4</math> Гц, 2H), 7,05 (дд, <math>J=7,9, 1,4</math> Гц, 1H), 6,94 (т, <math>J=7,3</math> Гц, 1H), 6,72 (д, <math>J=8,8</math> Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,56-3,46 (м, 3H), 3,38-3,22 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 1H), 2,17-2,01 (м, 1H), 1,25-1,14 (м, 2H), 1,10 (д, <math>J=6,9</math> Гц, 3H), 1,04-0,93 (м, 2H).</p>
44		<p>2-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int-L1 Стадия 3: Int-EC10; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 564,2 <math>[M+H]^+</math>, <math>t_R=0,94</math> мин (ЖХМС способ б), <math>^1H</math> ЯМР (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,14 (д, <math>J=8,9</math> Гц, 1H), 8,48 (т, <math>J=5,5</math> Гц, 1H), 7,19 (т, <math>J=7,5</math> Гц, 1H), 7,15 (д, <math>J=8,0</math> Гц, 1H), 7,05 (д, <math>J=7,6</math> Гц, 1H), 6,88-6,74 (м, 2H), 6,73-6,67 (м, 1H), 4,28-4,19 (м, 5H), 3,81 (т, <math>J=5,4</math> Гц, 2H), 3,67 (т, <math>J=6,2</math> Гц, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 3H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,54 (с, 3H),</p>

		карбоксамид		2,40-2,29 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 1H).
45		4-Хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-C1 и Int-L3 Стадия 3: Int-EC16; EDC, пиридин	m/z 618,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,01 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,04 (с, 1H), 8,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,17 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (т, J=58,7 Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,52-7,36 (м, 3H), 6,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,92 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,64 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,07-2,94 (м, 1H), 1,66-1,48 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,83-0,67 (м, 4H).
46		4-Хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)	Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: Int-EC17; EDC, пиридин	m/z 544,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,97 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,50 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,18 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,86-6,82 (м, 1H), 6,76 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м,

		бутил)триазол-5-карбоксамид		2H), 4,24 (с, 2H), 3,80 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,59-3,46 (м, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,66-1,40 (м, 2H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H).
47		2-Циклопропил-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L3 Стадия 3: 2int-EC27 ; EDC, пиридин	m/z 482,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,89 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,90 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,45 (ддд, J=14,8, 11,4, 5,5 Гц, 3H), 3,33-3,23 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,94-2,77 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,40-2,26 (м, 2H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,58-1,39 (м, 2H), 1,18-1,08 (м, 2H), 0,97-0,91 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3H).

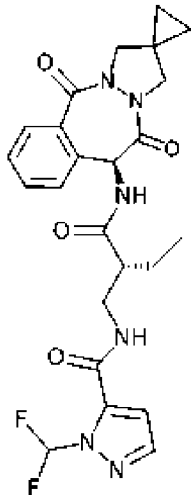
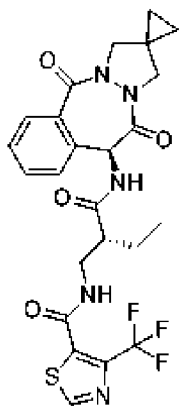
48		<p>N-((R)-2-(((S)-5,11-Диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[д]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-B1 и int-L1 Стадия 3: int-EC28 ; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 494,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,81 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 6,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,37-4,21 (м, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,75-3,52 (м, 3H), 3,28-3,15 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,20-2,09 (м, 2H).</p>
49		<p>4-Хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1Н,3Н,5Н-спиро[бензо[д]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-C1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC26, заменен; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 502,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,87 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (с, 1H), 8,94 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,25 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 6,04 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,64 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,42-3,35 (м, 2H), 3,29 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,05-2,90 (м, 1H), 1,65-1,44 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,85-0,65 (м, 4H).</p>

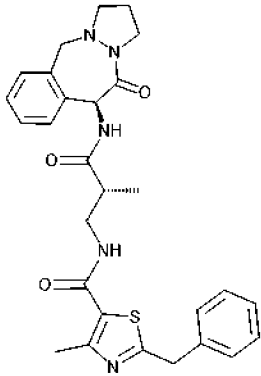
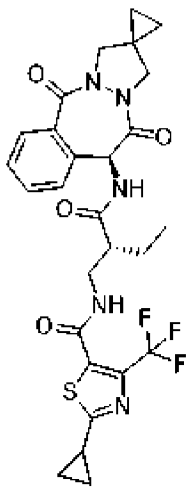
50		<p>4-Метил-2- (тетрагидро- 2H-пиран-4- ил)-N-((R)- 3,3,3-трифтор- 2-(((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)карбамоил) пропил)триази ол-5- карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int- L1  Стадия 3: Int-EC18; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 566,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,91 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (с, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 6,86- 6,70 (м, 2H), 6,52 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,16-4,00 (м, 3H), 3,89-3,71 (м, 3H), 3,67- 3,56 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,24-3,05 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,46-2,31 (м, 1H), 2,29-2,16 (м, 1H), 2,07-1,96 (м, 2H), 1,91- 1,77 (м, 2H).</p>
51		<p>4-Метил-N- ((R)-2-(((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)карбамоил) бутил)изоксазо л-5- карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int- L3  Стадия 3: int-EC29 ; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 426,1 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,79 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,76- 8,69 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,80-6,65 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,63-3,45 (м, 3H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,21- 3,13 (м, 1H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,14- 2,03 (м, 1H), 1,58-1,39 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H).</p>

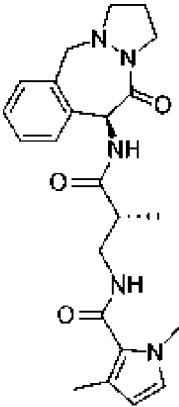
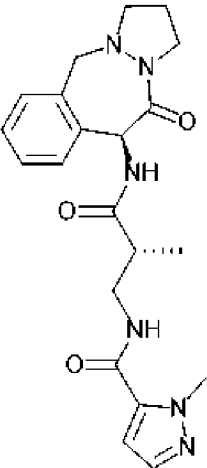
52		<p>2- (Метоксимети л)-4-метил-N- (R)-3,3,3- трифтор-2- (S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)карбамоил) пропил)триазо л-5- карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и int- L1 Стадия 3: int-EC30; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 526,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,89 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,48 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,25-7,10 (м, 2H), 7,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,72-3,61 (м, 2H), 3,59-3,49 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H).</p>
53		<p>2-Этоксн-4- метил-N-(R)- 2-((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)карбамоил) бутил)триазол- 5-карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int- L3 Стадия 3: int-EC31 ; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 426,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,94 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,41 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,48- 3,38 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H), 1,35 (т,</p>

				J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (т, J=7,4 Гц, 3H).
54		4-Хлор-2-циклопропил-N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-A2 и int-L2 Стадия 3: Int-EC15; EDC, пиридин	m/z 532,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,14 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,08 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,13-6,93 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,36-3,20 (м, 3H), 2,48-2,27 (м, 4H), 2,19-2,03 (м, 1H), 1,23-1,14 (м, 2H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,94-0,82 (м, 1H), 0,58-0,49 (м, 1H), 0,48-0,35 (м, 2H), 0,29-0,19 (м, 1H).
55		4-Хлор-N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)-2-метилтриазол-	Стадия 1: int-A2 и int-L2 Стадия 3: Int-EC19; EDC, пиридин	m/z 506,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,01 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,14 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,14-6,95 (м, 3H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,60-3,47 (м, 4H), 3,37-3,21 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,45-2,28 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 1H), 0,95-0,82 (м, 1H), 0,58-0,49 (м, 1H), 0,48-0,36 (м, 2H), 0,30-0,20 (м, 1H).



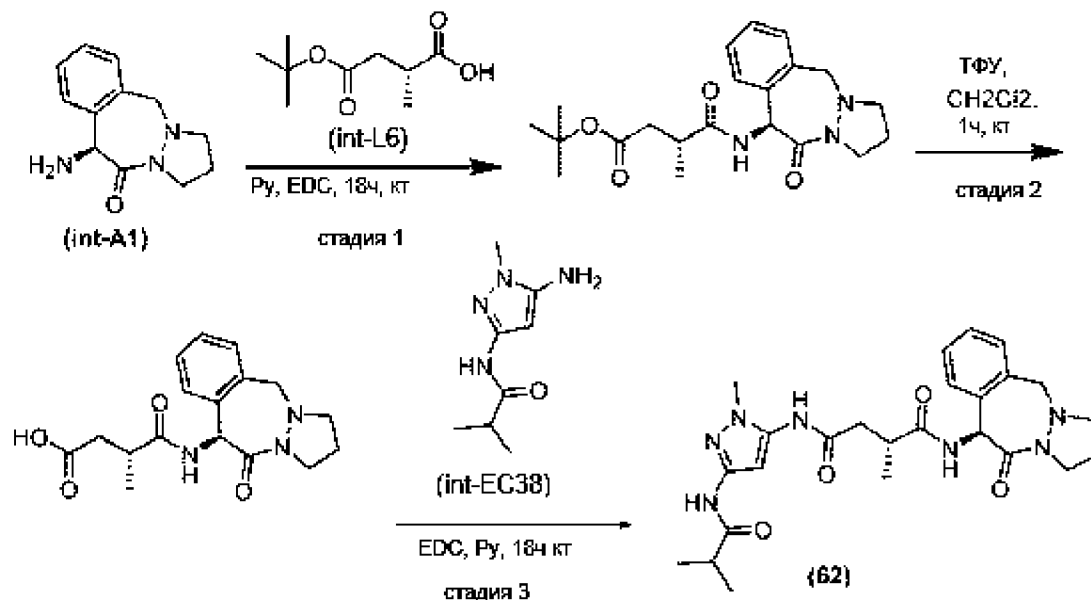
		5-карбоксамид		
56		<p>1- (Дифгорметил) -N-((R)-2-(((S)- 5,11-диоксо- 10,11-дигидро- 1Н,3Н,5Н- спиро[бензо[d] пиразоло[1,2- а][1,2]дiazепи н-2,1'- циклопропан]- 10- ил)карбамоил) бутил)-1Н- пиразол-5- карбоксамид</p>	<p>Стадия 1: int-C1 и Int- L3 Стадия 3: int-EC32 ; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 501,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,90 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,04- 8,85 (м, 2H), 8,41 (т, J=58,7 Гц, 1H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,78 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,63 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 2H), 3,07-2,95 (м, 1H), 1,64- 1,40 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,84-0,67 (м, 4H).</p>
57		<p>N-((R)-2-(((S)- 5,11-Диоксо- 10,11-дигидро- 1Н,3Н,5Н- спиро[бензо[d] пиразоло[1,2- а][1,2]дiazепи н-2,1'- циклопропан]- 10- ил)карбамоил) бутил)-4-</p>	<p>Стадия 1: int-C1 и Int- L3 Стадия 3: int-EC33 ; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 536,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,92 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (с, 1H), 9,02-8,87 (м, 2H), 7,82 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (тд, J=7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 6,05 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,01-3,86 (м, 1H), 3,64 (д, J=11,1 Гц, 1H),</p>

		(трифторметил) триазол-5- карбоксамид		3,45-3,35 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,01-2,86 (м, 1H), 1,65-1,43 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,84-0,66 (м, 4H).
58		2-Бензил-4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L9 Стадия 3: int-EC34; T3P, DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 16 ч, 20°C	m/z 518,0 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,96 мин (ЖХМС способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,30 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,03 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 4H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,75-6,61 (м, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,56-3,47 (м, 2H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 2H), 3,06-2,93 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,42-2,26 (м, 1H), 2,14-2,02 (м, 1H), 1,04 (д, J=6,9 Гц, 3H).
59		2-Циклопропил-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-2,1'-циклопропан]-10-	Стадия 1: int-C1 и Int-L3 Стадия 3: int-EC35; EDC, пиридин	m/z 576,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,04 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,79 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,59-7,37 (м, 3H), 6,05 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,92 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,63 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,43-3,33 (м,

		ил)карбамоил) бутил)-4- (трифторметил )триазол-5- карбоксамид		2H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,97-2,85 (м, 1H), 1,64- 1,45 (м, 2H), 1,29-1,14 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,83-0,65 (м, 4H).
60		1,3-диметил-N- ((R)-2-метил-3- оксо-3-((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)амино)проп ил)-1H- пиррол-2- карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int- L9 Стадия 3: int-EC36 ; NATU, DIPEA, DMF 3 дня при к. т.	m/z 424,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,86 мин (ЖХМС способ b)
61		1-метил-N- ((R)-2-метил-3- оксо-3-((S)-11- оксо-2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиразо ло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)амино)проп ил)-1H- пиррол-5- карбоксамид	Стадия 1: int-A1 и Int- L9 Стадия 3: int-EC37; NATU, DIPEA, DMF 16 ч при к. т.	m/z 411,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,69 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23- 7,14 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-6,87 (м, 3H), 6,76 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,2 Гц, 1H), 4,25 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,66-3,50 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,16- 3,06 (м, 1H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,47-2,31 (м,

				1H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,33 (д, J=7,0 Гц, 3H).
--	--	--	--	--

Пример 62: (R)-N<sup>4</sup>-(3-Изобутирамино-1-метил-1H-пиразоло-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид (62)



Стадия 1: EDC (19,17 г, 100 ммоль) добавляли к раствору (R)-4-(*tert*-бутокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (**int-L6**) (9,41 г, 50,0 ммоль) и (S)-10-амино-2,3,5,10-тетрагидро-1H,11H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-11-она (**int-A1**) (22,48 г, 50,0 ммоль) в пиридине (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Затем растворитель удаляли, остаток растворяли в этилацетате и промывали холодной 1 М HCl. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали нас. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Полученное масло кристаллизовали с Et<sub>2</sub>O с получением *tert*-бутил(R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутаноата. ЖХМС (способ b) m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,99 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 8,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,48-3,59 (м, 2H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,06-3,22 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 1H), 2,33-2,41 (м, 1H), 2,26 (дд, J=16,3, 5,3 Гц, 1H), 2,03-2,17 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,08 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 2: TFA (83 мл) добавляли к раствору *tert*-бутил(R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутаноата (16,67 г, 43 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (215 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, органический слой промывали водой и собранные водные слои экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои

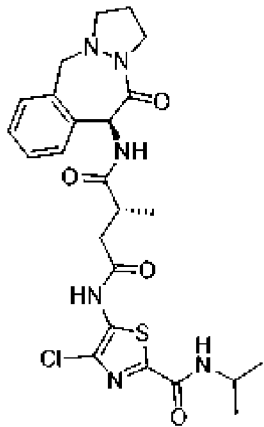
сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией этилацетатом с получением (R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутановой кислоты. ЖХМС (способ b)  $m/z$  332,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,62$  мин.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 12,09 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,21 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,14 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,68 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,47-3,59 (м, 2H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,07-3,22 (м, 2H), 2,59 (дд,  $J=16,6, 9,3$  Гц, 1H), 2,31-2,41 (м, 1H), 2,27 (дд,  $J=16,8, 5,3$  Гц, 1H), 2,03-2,15 (м, 1H), 1,09 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H).

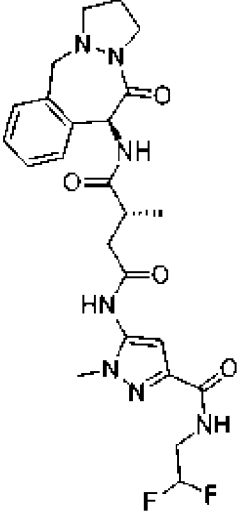
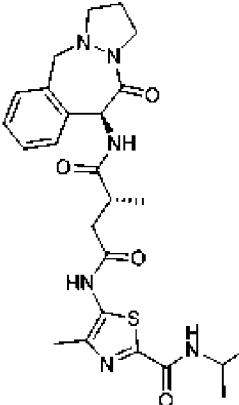
Стадия 3: EDC (156 мг, 0,815 ммоль) добавляли к раствору (R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутановой кислоты (90 мг, 0,27 ммоль), N-(5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-ил)изобутирамида (**int-EC38**) (60 мг, 0,27 ммоль) в пиридине (2,5 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом СЖХ (колонокка: Reprospher PEI 100A,  $250 \times 30$  мм, 5 мкм;  $36^\circ\text{C}$ ; элюент А:  $\text{CO}_2$ , элюент В: 15-20% MeOH за 9,8 мин; поток: 100 мл/мин; давление: 130 бар) с получением (R)- $\text{N}^4$ -(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил- $\text{N}^1$ -((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида (**62**). ЖХМС (способ b)  $m/z$  496,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $t_R=0,71$  мин.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  м. д. 10,12 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,18 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,11 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,06-6,99 (м, 1H), 6,68 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,28-3,22 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,75 (дд,  $J=15,3, 8,5$  Гц, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,10 (с, 1H), 1,14 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,05 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

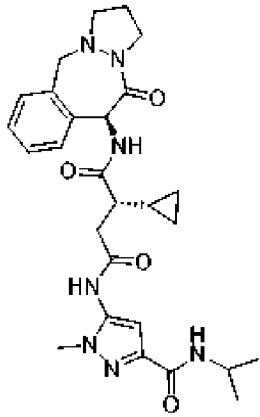
В таблице 2 приведены дополнительные примеры соединений (примеры 63-105), которые получали способом, аналогичным описанному в примере 62. Перечислены соответствующие промежуточные соединения, используемые на каждой стадии, а также условия соединения для стадии 3.

Таблица 2

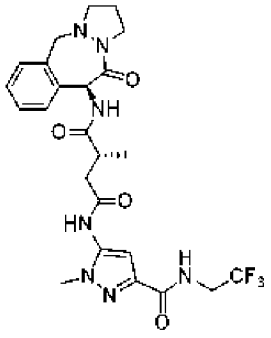
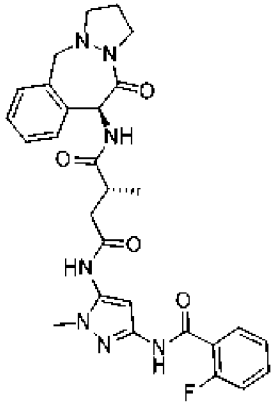
Пример №	Структура соединения	Название соединения	Параметры реакции	Аналитические данные
63		(S)-2-Циклобутил- $\text{N}^4$ -(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)- $\text{N}^1$ -((S)-11-	Стадия 1: int-A1 и Int-L8 Стадия 3: int-EC38; EDC, пиридин	$m/z$ 536,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , $t_R=0,82$ мин (ЖХМС способ b), $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 10,11 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 8,19 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,8$ Гц, 1H),

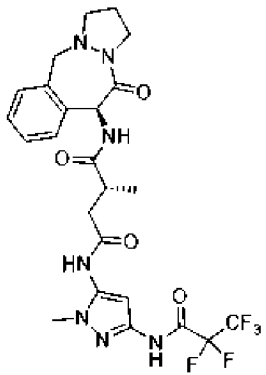
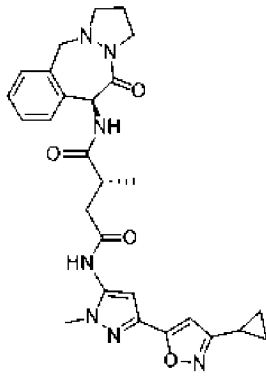
		оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1Н,5Н- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д		7,16 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,11-6,98 (м, 2Н), 6,65 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 6,45 (с, 1Н), 4,22 (с, 2Н), 3,64-3,47 (м, 2Н), 3,43 (с, 3Н), 3,28-3,22 (м, 1Н), 3,21-3,08 (м, 2Н), 2,70-2,53 (м, 2Н), 2,44- 2,30 (м, 3Н), 2,16-1,94 (м, 3Н), 1,90-1,69 (м, 4Н), 1,05 (д, J=6,7 Гц, 6Н).
64		(R)-N <sup>4</sup> -(4- Хлор-2- (изопропилка рбамоил)триаз ол-5-ил)-2- метил-N <sup>1</sup> -((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1Н,5Н- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС39; EDC, пиридин	m/z 533,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,94 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,23 (с, 1Н), 8,53 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,38 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,11-6,98 (м, 2Н), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 4,22 (с, 2Н), 4,12- 3,99 (м, 1Н), 3,54 (т, J=8,1 Гц, 2Н), 3,25 (д, J=6,7 Гц, 2Н), 3,22-3,11 (м, 1Н), 2,97 (дд, J=15,8, 9,2 Гц, 1Н), 2,61 (дд, J=15,8, 5,6 Гц, 1Н), 2,38-2,30 (м, 1Н), 2,18- 2,02 (м, 1Н), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 6Н), 1,13 (д, J=7,0 Гц, 3Н).

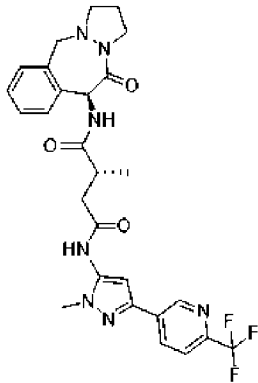
65		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пирозол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС40; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 518,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,72 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20-7,08 (м, 2H), 7,02 (т, J=6,4 Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 6,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,91 (тт, J=56,1, 4,2 Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,85-3,65 (м, 3H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,26-3,14 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,96-2,82 (м, 1H), 2,62-2,49 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 1H), 1,33 (д, J=7,1 Гц, 3H).</p>
66		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(2-(Изопропилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС41; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 513,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,89 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,72 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,08-6,98 (м, 2H), 6,67 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,31 (с, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,21-</p>

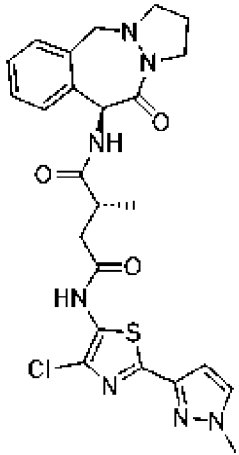
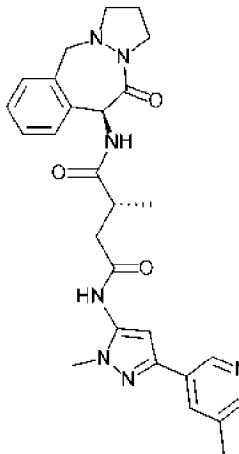
		ил)сукцинами д		3,10 (м, 1H), 2,89 (дд, J=15,6, 9,0 Гц, 1H), 2,56 (дд, J=15,6, 5,8 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,14 (д, J=7,2 Гц, 3H).
67		(S)-2- Циклопропил- N <sup>4</sup> -(3- (изопропилка рбамоил)-1- метил-1H- пиразол-5-ил)- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L7 Стадия 3: int- EC42; EDC, пиридин	m/z 522,5 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,80 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,07 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,08-6,98 (м, 2H), 6,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,58- 3,44 (м, 2H), 3,22-3,09 (м, 1H), 2,87 (дд, J=15,1, 9,5 Гц, 1H), 2,69-2,53 (м, 2H), 2,41- 2,26 (м, 2H), 2,18-2,03 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,94-0,80 (м, 1H), 0,64-0,55 (м, 1H), 0,55-0,45 (м, 1H), 0,44- 0,35 (м, 1H), 0,29-0,16 (м, 1H).

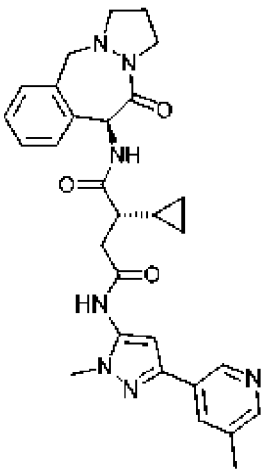


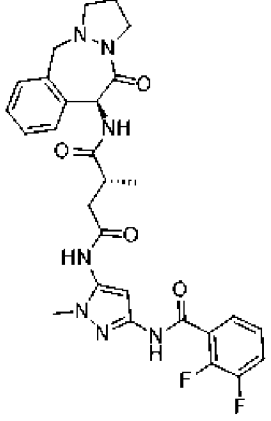
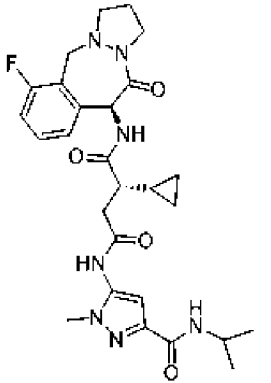
68		<p>(R)-2-метил- N<sup>4</sup>-(1-метил-3- ((2,2,2- трифторэтил)к арбамоил)- 1H-пиразол-5- ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС43; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 536,5 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,78 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 8,62 (т, J=6,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-6,97 (м, 2H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,58- 3,45 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,5, 8,9 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).</p>
69		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-(2- Фторбензамид о)-1-метил- 1H-пиразол-5- ил)-2-метил- N<sup>1</sup>-((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)сукцинами</p>	<p>Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС44; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 548,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,82 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,62 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 8,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,41-7,24 (м, 3H), 7,23- 7,09 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,60- 3,44 (м, 5H), 3,28-3,23 (м, 2H), 3,22-3,19 (м,</p>

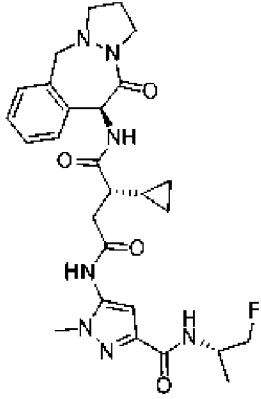
		д		1H), 2,78 (дд, J=15,5, 8,7 Гц, 1H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,19-2,00 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).
70		(R)-2-Метил- N <sup>4</sup> -(1-метил-3-( 2,2,3,3,3- пентафторпро панамидо)- 1H-пиразол-5- ил)-N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- EC45; EDC, пиридин	m/z 572,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,89 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,96 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 3,55- 3,45 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,77 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H).
71		(R)-N <sup>4</sup> -(3-(3- Циклопропил изоксазол-5- ил)-1-метил- 1H-пиразол-5- ил)-2-метил- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро-	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- EC46; EDC, пиридин	m/z 518,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,89 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,15 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11-6,98 (м, 2H), 6,69 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,49

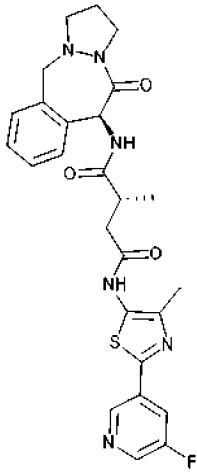
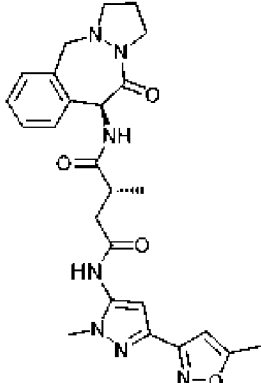
		1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид		(с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 2H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,06-0,96 (м, 2H), 0,85-0,76 (м, 2H).
72		(R)-2-Метил-N <sup>4</sup> -(1-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N <sup>1</sup> -((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС47; EDC, пиридин	m/z 556,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,96 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,14 (с, 1H), 9,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,80 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,10 (с, 1H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H).

73		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(4-Хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[<i>d</i>]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)сукцинами-д</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС48; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 528,2 [M+H]<sup>+</sup>, <math>t_R=0,86</math> мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,97 (с, 1Н), 8,37 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,10 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,71-6,64 (м, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 3,92 (с, 3Н), 3,61-3,45 (м, 2Н), 3,31-3,23 (м, 2Н), 3,22-3,12 (м, 1Н), 2,95 (дд, J=15,6, 8,9 Гц, 1Н), 2,59 (дд, J=15,6, 5,9 Гц, 1Н), 2,41-2,30 (м, 1Н), 2,16-2,03 (м, 1Н), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3Н).</p>
74		<p>(R)-2-Метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[<i>d</i>]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)сукцинами-д</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС49; EDC, пиридин</p>	<p><math>m/z</math> 502,2 [M+H]<sup>+</sup>, <math>t_R=0,71</math> мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,07 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,42 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,09 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 6,75-6,61 (м, 2Н), 4,23 (с, 2Н), 3,63 (с, 3Н), 3,58-3,46 (м, 2Н), 3,29-3,23 (м, 2Н), 3,21-</p>

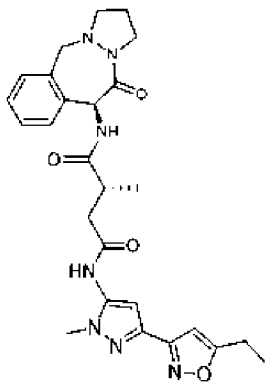
		ил)сукцинами д		3,11 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,40- 2,34 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,16-1,97 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).
75		(S)-2- Циклопропил- N <sup>4</sup> -(1-метил-3- (5- метилпиридин -3-ил)-1H- пирозол-5-ил)- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L7 Стадия 3: int- EC49; EDC, пиридин	m/z 528,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,80 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,07 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-6,95 (м, 2H), 6,73-6,64 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,59-3,42 (м, 2H), 3,30- 3,24 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,70-2,53 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,16-2,03 (м, 1H), 0,93-0,82 (м, 1H), 0,65-0,56 (м, 1H), 0,56- 0,47 (м, 1H), 0,46-0,37 (м, 1H), 0,29-0,19 (м, 1H).

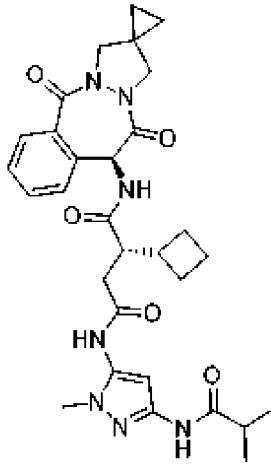
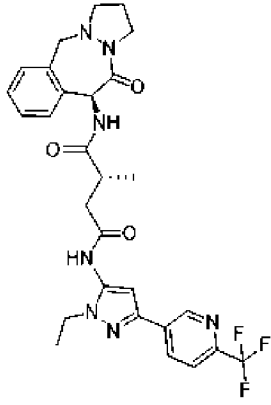
76		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-(2,3-Дифторбензамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC50; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 566,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,84 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,83 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 1H), 7,43 (т, J=6,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,22-7,09 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,61-3,47 (м, 5H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 2,47-2,27 (м, 2H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).</p>
77		<p>(S)-2-Циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепин-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-(изопропилкарбамоил)-1-метил-1H-</p>	<p>Стадия 1: int-A2 и Int-L7 Стадия 3: int-EC42; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 540,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,85 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,07 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,59-3,51 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 1H), 2,87 (дд, J=15,2, 9,6 Гц, 1H),</p>

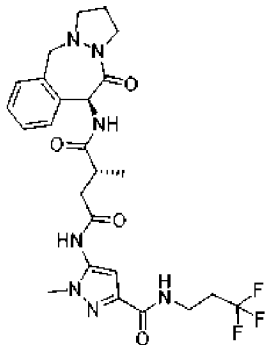
		<p>пиразол-5-ил)сукцинами д</p>		<p>2,68-2,52 (м, 2H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,92-0,80 (м, 1H), 0,63-0,55 (м, 1H), 0,54-0,45 (м, 1H), 0,45-0,35 (м, 1H), 0,27-0,16 (м, 1H).</p>
78		<p>(S)-2- Циклопропил- N<sup>4</sup>-(3-(((S)-1- фторпропан- 2- ил)карбамоил)- 1-метил-1H- пиразол-5-ил)- N<sup>1</sup>-((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз- оло[1,2- а][1,2]дiazепи- н-10- ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int- A1 и Int-L7 Стадия 3: int- EC51; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 540,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,79 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,10 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 6,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,51- 4,25 (м, 3H), 4,23 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,59- 3,48 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,87 (дд, J=15,0, 9,6 Гц, 1H), 2,67-2,54 (м, 3H), 2,39- 2,29 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,93-0,80 (м, 1H), 0,67-0,54 (м, 1H), 0,55-0,45 (м, 1H), 0,44- 0,35 (м, 1H), 0,28-0,17 (м, 1H).</p>

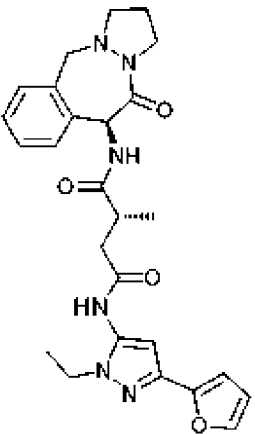
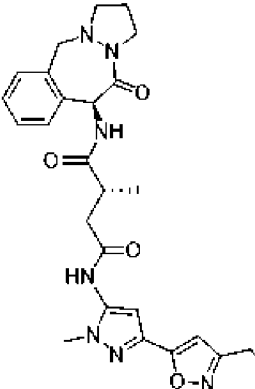
79		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС52; 1-метил-1-Н-имидазол MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 2 ч</p>	<p>m/z 523,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,90 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,77 (с, 1H), 8,90 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,89 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H).</p>
80		<p>(R)-2-Метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС53; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 492,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,81 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 8,38 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,60-3,44 (м, 2H), 3,30-3,24 (м,</p>

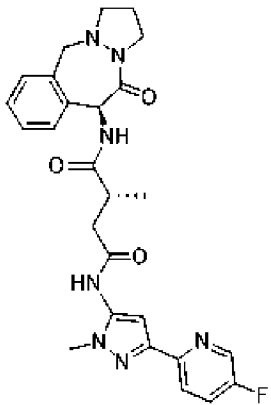


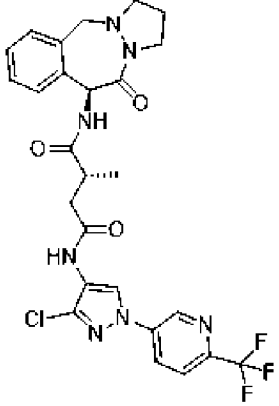
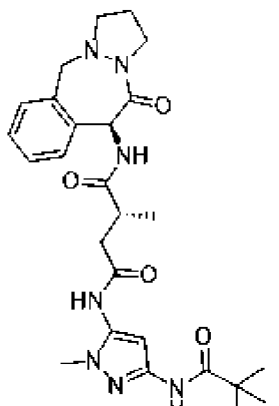
		а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д		2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).
81		(R)-N <sup>4</sup> -(3-(5- Этилизоксазо л-3-ил)-1- метил-1H- пиразол-5-ил)- 2-метил-N <sup>1</sup> - ((S)-11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- EC54; EDC, пиридин	m/z 506,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,89 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,12 (с, 1H), 8,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,60-3,46 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,87-2,72 (м, 3H), 2,48- 2,42 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H).

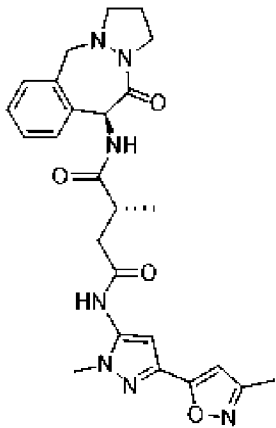
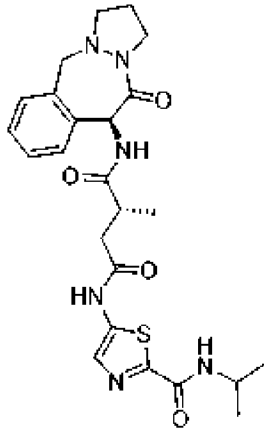
82		<p>(S)-2-Циклобутил-N¹-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепаин-2,1'-циклопропан]-10-ил)-N⁴-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-C1 и Int-L8 Стадия 3: int-EC38; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 576,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,88 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,95 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,92 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,63 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,29-3,20 (м, 2H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,44-2,25 (м, 2H), 2,13-1,94 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 3H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,84-0,69 (м, 4H).</p>
83		<p>(R)-N⁴-(1-Этил-3-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N¹-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]диазепаин</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC55; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 570,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,03 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,07 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,49-8,30 (м, 2H), 7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,04 (к, J=7,4 Гц, 2H),</p>

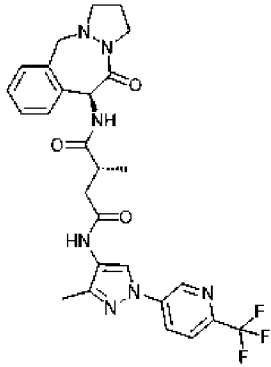
		н-10-ил)сукцинами д		3,59-3,46 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,81 (дд, J=15,5, 8,6 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,16 (д, J=6,9 Гц, 3H).
84		(R)-2-Метил- N <sup>4</sup> -(1-метил-3- ((3,3,3- трифторпропи л)карбамоил)- 1H-пиразол-5- ил)-N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: Int- EC75; EDC, пиридин	m/z 550,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,81 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,07 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,22 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-6,98 (м, 2H), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,48- 3,40 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,77 (дд, J=15,5, 8,7 Гц, 1H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H).

85		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(1-Этил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC56; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 491,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,87 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,98 (с, 1H), 8,38 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 2H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,64 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,98 (к, J=7,3, 6,7 Гц, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,3, 8,6 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,37-2,31 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).</p>
86		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-(3-Этилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC57; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 506,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,87 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,16 (д, 1H), 8,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,15-7,01 (м, 2H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,59-3,45</p>

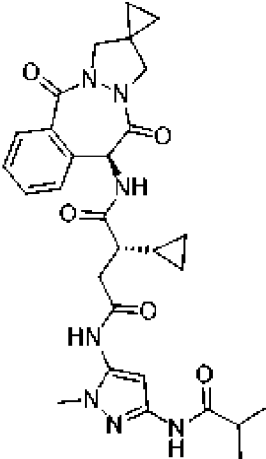
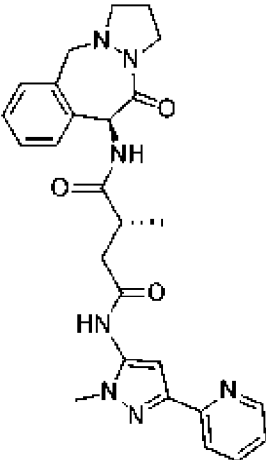
		а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинами д		(м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,22-3,10 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,5, 8,8 Гц, 1H), 2,65 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,22 (т, J=7,6 Гц, 3H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H).
87		(R)-N <sup>4</sup> -(3-(5-Фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N <sup>1</sup> -((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинами д	Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC58; EDC, пиридин	m/z 506,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,82 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (с, 1H), 8,55 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,8, 4,6 Гц, 1H), 7,79-7,68 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,58-3,47 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,36-2,28 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).

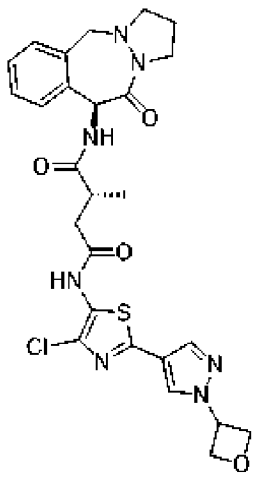
88		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-Хлор-1-(6-(трифтормети л)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC59; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 576,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,05 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (с, 1H), 9,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25-7,07 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,59-3,47 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 3H), 2,85 (дд, J=15,1, 7,9 Гц, 1H), 2,41-2,29 (м, 2H), 2,19-2,00 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).</p>
89		<p>(R)-2-Метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-пиваламидо-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC60; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 510,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,78 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,89 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,59-3,50 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,75 (дд, J=15,3,</p>

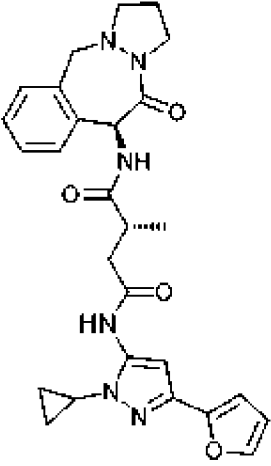
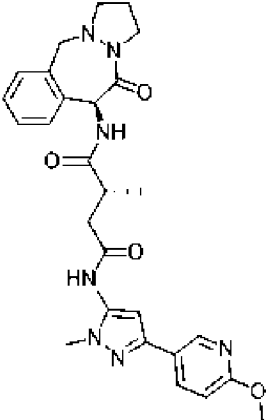
				8,6 Гц, 1H), 2,46-2,31 (м, 2H), 2,20-2,03 (м, 1H), 1,18 (с, 9H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H).
90		(R)-2-Метил- N <sup>4</sup> -(1-метил-3- (3- метилизоксазо л-5-ил)-1H- пиразол-5-ил)- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]диазепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС61; EDC, пиридин	m/z 492,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,80 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,15 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,59-3,46 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H).
91		(R)-N <sup>4</sup> -(2- (Изопропилка рбамоил)триаз ол-5-ил)-2- метил-N <sup>1</sup> -((S)- 11-оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2-	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС62; EDC, пиридин	m/z 499,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,82 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,62 (с, 1H), 8,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,07-6,98 (м, 2H), 6,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,22

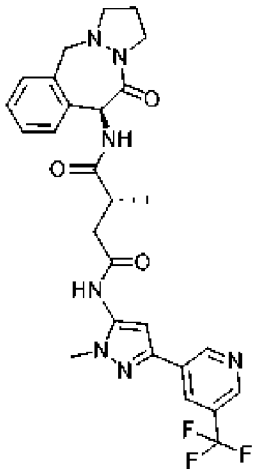
		а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д		(с, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,28- 3,22 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,77 (дд, J=15,5, 9,3 Гц, 1H), 2,55-2,51 (м, 1H), 2,39- 2,28 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H).
92		(R)-2-Метил- N <sup>4</sup> -(3-метил-1- (6- (трифтормети л)пиридин-3- ил)-1H- пиразол-4-ил)- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС63; 1- метил-1-Н- имидазол MsCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 23°C, 16 ч	m/z 556,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,00 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,71 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,45-8,30 (м, 2H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,59-3,45 (м, 2H), 3,31-3,22 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,2, 8,1 Гц, 1H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,39- 2,30 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,18-2,01 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,7 Гц, 3H).

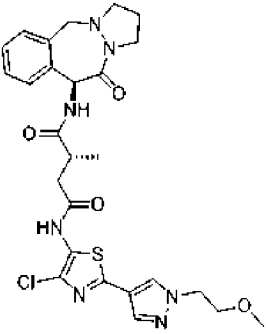
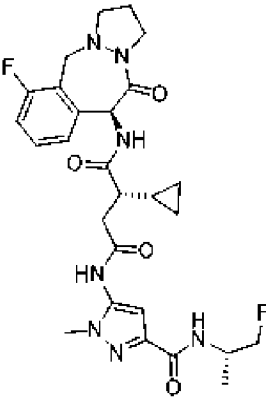


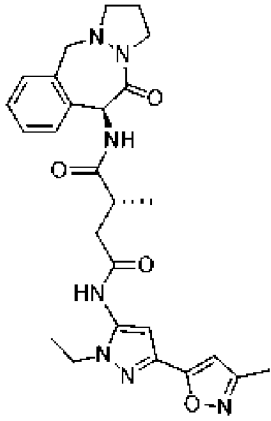
93		<p>(S)-2- Циклопропил- N<sup>1</sup>-((S)-5,11- диоксо-10,11- дигидро- 1H,3H,5H- спиро[бензо[d] ]пиразоло[1,2- a][1,2]диазепи н-2,1'- циклопропан]- 10-ил)-N<sup>4</sup>-(3- изобутирамид о-1-метил-1H- пиразол-5- ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int- C1 и Int-L7 Стадия 3: int- EC38; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 562,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,81 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,13 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,67 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,65 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,33-3,30 (м, 1H), 2,91- 2,73 (м, 1H), 2,65-2,53 (м, 3H), 1,05 (д, J=6,9 Гц, 6H), 0,94-0,84 (м, 1H), 0,83-0,69 (м, 4H), 0,67-0,58 (м, 1H), 0,55- 0,47 (м, 1H), 0,47-0,37 (м, 1H), 0,30-0,18 (м, 1H).</p>
94		<p>(R)-2-Метил- N<sup>4</sup>-(1-метил-3- (пиридин-2- ил)-1H- пиразол-5-ил)- N<sup>1</sup>-((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2-</p>	<p>Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- EC64v</p>	<p>m/z 488,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,74 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,06 (с, 1H), 8,62-8,51 (м, 1H), 8,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,18 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,5 Гц, 1H),</p>

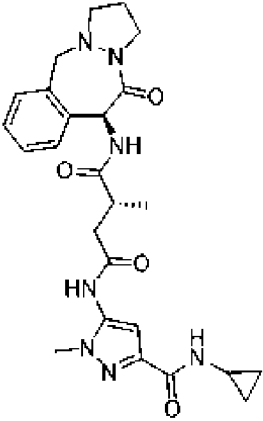
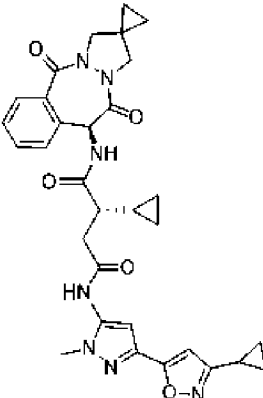
		а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д		7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,58- 3,48 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,39-2,33 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).
95		(R)-N <sup>4</sup> -(4- Хлор-2-(1- (оксетан-3- ил)-1H- пиазол-4- ил)триазол-5- ил)-2-метил- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пиазо оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- EC65; EDC, пиадин	m/z 570,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,81 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,95 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,76-5,55 (м, 1H), 5,00-4,87 (м, 4H), 4,22 (с, 2H), 3,61- 3,45 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,94 (дд, J=15,6, 8,9 Гц, 1H), 2,57 (дд, J=15,7, 6,1 Гц, 1H), 2,41-2,26 (м, 1H), 2,15- 2,00 (м, 1H), 1,13 (д, J=7,0 Гц, 3H).

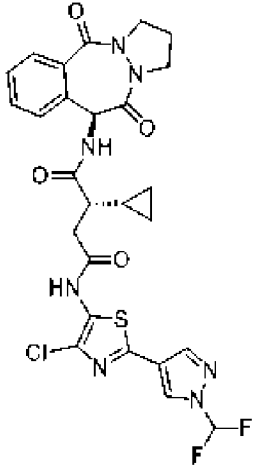
96		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(1-Циклопропил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС66; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 503,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,91 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,64 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=3,4, 1,8 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,83 (дд, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 2,42-2,29 (м, 2H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,99-0,80 (м, 4H).</p>
97		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС67; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 518,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,84 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,43 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,8 Гц,</p>

		н-10-ил)сукцинами д		1H), 6,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,33-3,23 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 1H), 2,80 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 1H), 1,17 (д, J=6,9 Гц, 3H).
98		(R)-2-Метил- N <sup>4</sup> -(1-метил-3-(5-(трифтормети л)пиридин-3-ил)-1H- пиразол-5-ил)- N <sup>1</sup> -((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- EC68; EDC, пиридин	m/z 556,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,96 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,12 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,49-8,36 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,71 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,59-3,47 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,21- 3,10 (м, 1H), 2,80 (дд, J=15,3, 8,7 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,40- 2,28 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H).

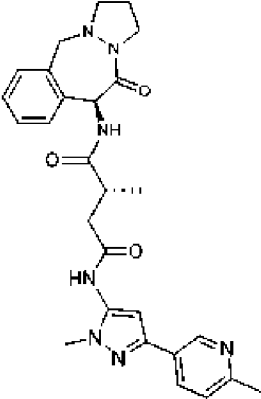
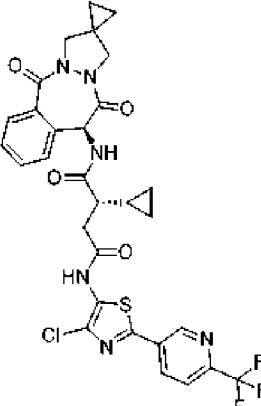
99		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(4-Хлор-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC69; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 572,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,85 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 7,90 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,30 (т, J=5,3 Гц, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,72 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,93 (дд, J=15,6, 8,9 Гц, 1H), 2,57 (дд, J=15,4, 5,7 Гц, 1H), 2,41-2,26 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,9 Гц, 3H).</p>
100		<p>(S)-2-Циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-(((S)-1-</p>	<p>Стадия 1: int-A2 и Int-L7 Стадия 3: int-EC51; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 558,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,83 мин (ЖХМС способ б), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,10 (с, 1H), 8,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,51-4,21 (м, 3H), 4,17 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,59-</p>

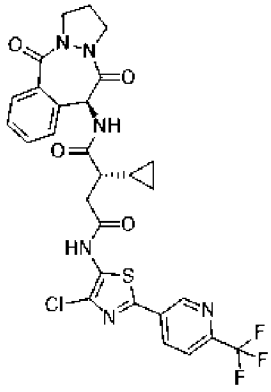
		фторпропан-2-ил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамид		3,51 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,87 (дд, J=15,2, 9,7 Гц, 1H), 2,68-2,52 (м, 3H), 2,44-2,29 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,94-0,77 (м, 1H), 0,64-0,55 (м, 1H), 0,53-0,45 (м, 1H), 0,44-0,35 (м, 1H), 0,26-0,17 (м, 1H).
101		(R)-N <sup>4</sup> -(1-Этил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N <sup>1</sup> -((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид	Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-ЕС70; EDC, пиридин	m/z 506,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,85 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,11 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,12-6,97 (м, 2H), 6,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,04 (к, J=7,4 Гц, 2H), 3,61-3,44 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,15 (д, J=7,0 Гц, 3H).

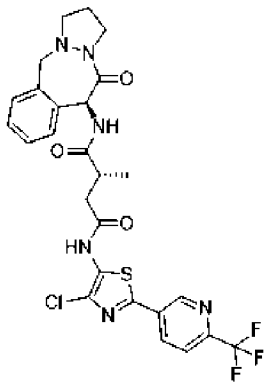
102		<p>(R)-N<sup>4</sup>-(3-(Циклопропил карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int-A1 и Int-L6 Стадия 3: int-EC71; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 494,4 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,74 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,10-6,99 (м, 2H), 6,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,83-2,72 (м, 2H), 2,46-2,29 (м, 2H), 2,19-2,01 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,68-0,51 (м, 4H).</p>
103		<p>(S)-2-Циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(3-циклопропилоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-</p>	<p>Стадия 1: int-C1 и Int-L7 Стадия 3: int-EC46; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 584,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,98 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,15 (с, 1H), 8,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,87-7,75 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,65 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,30-3,24 (м, 1H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 2H),</p>

		циклопропан]- 10- ил)сукцинами д		2,08-1,95 (м, 1H), 1,08- 0,96 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 1H), 0,84-0,78 (м, 5H), 0,74-0,69 (м, 1H), 0,68-0,59 (м, 1H), 0,57- 0,49 (м, 1H), 0,47-0,38 (м, 1H), 0,29-0,18 (м, 1H).
104		(S)-N <sup>4</sup> -(4- Хлор-2-(1- (дифторметил )-1H-пиразол- 4-ил)триазол- 5-ил)-2- циклопропил- N <sup>1</sup> -((S)-5,11- диоксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д	Стадия 1: int- B1 и Int-L7 Стадия 3: int- EC72; EDC, пиридин	m/z 604,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,94 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,04 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,86 (т, J=58,9 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,3 Гц, 1H), 5,88 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,14-3,99 (м, 1H), 3,72-3,55 (м, 1H), 3,27- 3,19 (м, 1H), 3,02 (дд, J=15,7, 9,8 Гц, 1H), 2,75 (дд, J=15,6, 5,1 Гц, 1H), 2,69-2,58 (м, 1H), 2,23- 2,06 (м, 2H), 0,96-0,80 (м, 1H), 0,68-0,58 (м, 1H), 0,55-0,37 (м, 2H), 0,29-0,16 (м, 1H).

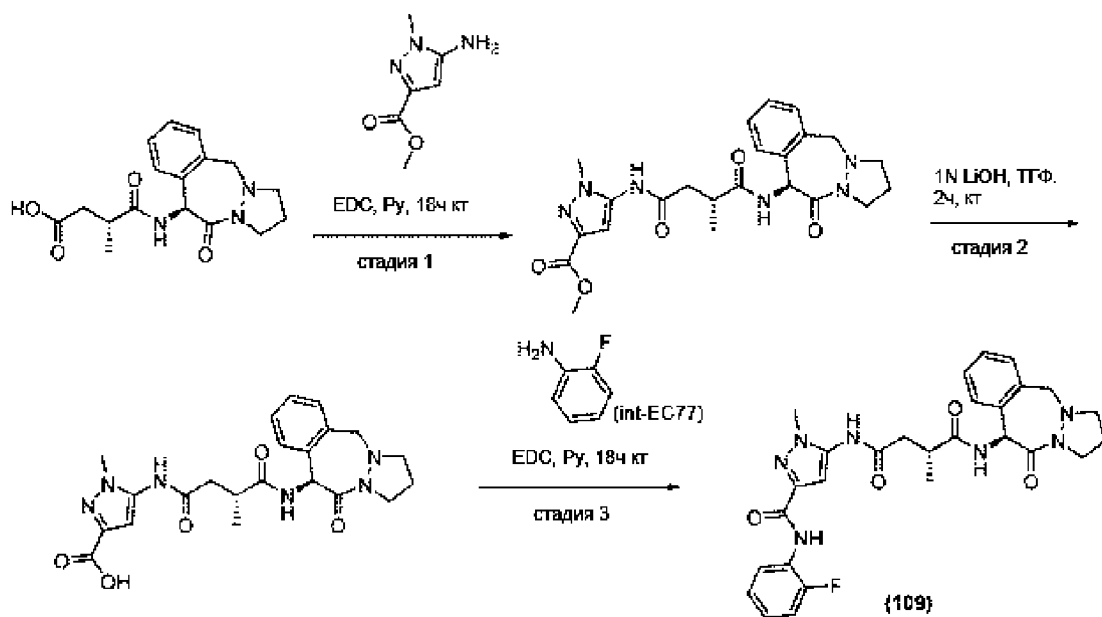


105		<p>(R)-2-Метил- N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(6- метилпиридин -3-ил)-1H- пиразол-5-ил)- N<sup>1</sup>-((S)-11- оксо- 2,3,10,11- тетрагидро- 1H,5H- бензо[d]пираз оло[1,2- а][1,2]дiazепи н-10- ил)сукцинами д</p>	<p>Стадия 1: int- A1 и Int-L6 Стадия 3: int- ЕС73; 1- метил-1-Н- имидазол MsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 2 ч</p>	<p>m/z 502,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,66 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,06 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 1H), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,70 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,56-3,47 (м, 2H), 3,30-3,23 (м, 2H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,4, 8,7 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,46- 2,42 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 1H), 2,19-1,99 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,9 Гц, 3H).</p>
106		<p>(S)-N<sup>4</sup>-(4- Хлор-2-(6- (трифтормети л)пиридин-3- ил)триазол-5- ил)-2- циклопропил- N<sup>1</sup>-((S)-5,11- диоксо-10,11- дигидро- 1H,3H,5H- спиро[бензо[d</p>	<p>Стадия 1: int- B1 и Int-L7 Стадия 3: int- ЕС72; EDC, пиридин</p>	<p>m/z 659,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,18 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (с, 1H), 9,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,78 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,56-8,47 (м, 1H), 8,02 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 7,42 (тд, J=7,0, 6,4, 1,4 Гц, 1H), 5,96 (д,</p>

		<p>]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)сукцинамид</p>		<p>J=7,8 Гц, 1H), 4,22 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,65 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,07 (дд, J=15,8, 9,9 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=15,8, 5,0 Гц, 1H), 2,72-2,62 (м, 1H), 0,97-0,84 (м, 1H), 0,83-0,76 (м, 3H), 0,75-0,69 (м, 1H), 0,68-0,59 (м, 1H), 0,56-0,38 (м, 2H), 0,29-0,19 (м, 1H).</p>
107		<p>(S)-N<sup>4</sup>-(4-Хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид</p>	<p>Стадия 1: Int-B1, Int-L7 Стадия 3: int-EC75 Выделено в виде кристалла: взвесь в воде при 50°C, затем 10°C, белая суспензия выделена с помощью фильтрации</p>	<p>m/z 633,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,12 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,31 (с, 1H), 9,24 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,61-7,47 (м, 2H), 7,41 (тд, J=7,3, 1,6 Гц, 1H), 5,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,34-4,21 (м, 1H), 4,15-4,02 (м, 1H), 3,69-3,57 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,07 (дд, J=15,8, 9,9 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=15,8, 5,0 Гц, 1H), 2,72-2,61 (м, 1H), 2,24-2,04 (м, 2H), 0,95-0,82 (м, 1H), 0,69-0,59 (м, 1H), 0,56-</p>

				0,48 (м, 1H), 0,47-0,37 (м, 1H), 0,30-0,20 (м, 1H).
108		(R)-N <sup>4</sup> -(4-Хлор-2-(6-(трифтормети-л)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N <sup>1</sup> -((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинами-д	Стадия 1: Int-A1, Int-L6 Стадия 3: int-EC75 Выделено в виде кристалла (перекристаллизировано из EtOH:H <sub>2</sub> O (1:1))	m/z 593,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,12 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,33 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25-7,09 (м, 2H), 7,03 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,65-3,47 (м, 2H), 3,32-3,22 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 3,01 (дд, J=15,8, 9,0 Гц, 1H), 2,64 (дд, J=15,8, 5,8 Гц, 1H), 2,43-2,29 (м, 1H), 2,18-1,99 (м, 1H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 109: (R)-N<sup>4</sup>-(3-((2-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид (**109**)



Стадия 1: EDC (1,15 г, (6,04 ммоль) добавляли к раствору (R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутановой кислоты (см. стадию 2 примера 62), (1,0 г, 3,02 ммоль), метил-5-амино-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата гидрохлорида (714 мг, 3,17 ммоль) и пиридина (1,2 мл, 15,09 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали нас. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением метил-1-метил-5-((R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутанамидо)-1H-пиразол-3-карбоксилата. ЖХМС (способ b) m/z 469,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,71 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 10,14 (с, 1H), 8,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 2H), 6,74-6,60 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,77 (дд, J=15,3, 8,9 Гц, 1H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H).

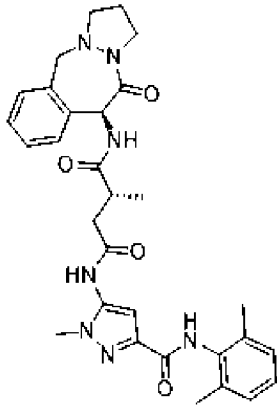
Стадия 2: 1 M LiOH в H<sub>2</sub>O (15 мл, 15 ммоль) добавляли к смеси метил-1-метил-5-((R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутанамидо)-1H-пиразол-3-карбоксилата в THF (20 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь подкисляли 2 н HCl до pH 3 при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (колонка с обращенной фазой, элюированная 10% - 40% H<sub>2</sub>O в CH<sub>3</sub>CN) с получением 1-метил-5-((R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутанамидо)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (способ b) m/z 455,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,59 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 12,55 (с, 1H), 10,09 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,4

Гц, 1H), 7,10-6,98 (м, 2H), 6,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,59-3,47 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,77 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 1H), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 3H).

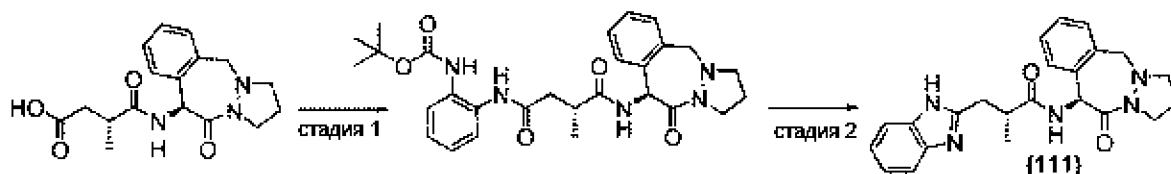
Стадия 3: EDC (70 мг, 0.363 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-5-((R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутанамидо)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (55 мг, 0,121 ммоль) и 2-фторанилина (**int-EC77**) (14 мкл, 0,133 ммоль) в пиридине (1,2 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали нас. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в метанол, осадок отфильтровывали холодным и сушили под высоким вакуумом с получением (R)-N<sup>4</sup>-(3-((2-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида (**109**). ЖХМС (способ b) m/z 548,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,92 мин; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д. 10,17 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,98-7,78 (м, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 3H), 7,12-7,01 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,61-3,45 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,80 (дд, J=15,4, 8,8 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,18-2,03 (м, 1H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H). В таблице 3 приведены дополнительные примеры соединений (пример 107), которые получали способом, аналогичным описанному в примере 109. Перечислены соответствующие промежуточные соединения, используемые на каждой стадии, а также условия соединения для стадии 3.

Таблица 3

Пример №	Структура соединения	Название соединения	Параметры реакции	Аналитические данные
----------	----------------------	---------------------	-------------------	----------------------

Пример №	Структура соединения	Название соединения	Параметры реакции	Аналитические данные
110		(R)-N <sup>4</sup> -(3-((2,6-диметилфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N <sup>1</sup> -((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамид	Стадия 3: int-EC78	m/z 558,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,89 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,12 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=12,9 Гц, 5H), 6,70 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 2,79 (дд, J=15,3, 8,8 Гц, 1H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H), 2,15 (с, 6H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 111: (R)-3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамид (**111**)



Стадия 1: К раствору (R)-3-метил-4-оксо-4-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)бутановой кислоты (см. стадию 2 примера 62) (20 мг, 0,060 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,032 мл, 0,18 ммоль) и NUTU (23 мг, 0,060 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли трет-бутил-2-аминофенилкарбамаат (12,6 мг, 0,060 ммоль). Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ-MS (Waters, колонка X-Bridge C<sub>18</sub> ODB 5 мкм

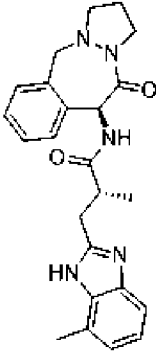
30\*100 мм, поток 45 мл/мин, вода/ACN : 5->99% ACN за 12,5 мин, 7,3 мМ NH<sub>3</sub>) с получением трет-бутил-2-((R)-3-метил-4-оксо-4-((S)-11-оксо-1,2,3,5,10,11-гексагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-

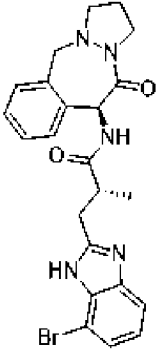
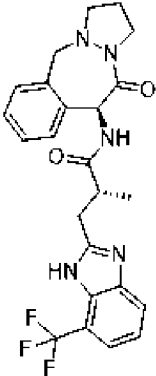
иламино)бутанамидо)фенилкарбамата. ВЭЖХ (способ а) m/z 522 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,14 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м. д.: 7,61 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,23-7,01 (м, 5H), 6,83 (с, 1H), 4,30 (дд, 2H), 3,68 (м, 3H), 3,40 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,88 (дд, 1H), 2,61 (дд, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,34 (д, 3H).

Стадия 2: Трет-бутил-2-((R)-3-метил-4-оксо-4-((S)-11-оксо-1,2,3,5,10,11-гексагидробензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-иламино)бутанамидо)фенилкарбамат (101 мг, 0,19 ммоль) растворяли в 1,25 М растворе HCl в MeOH (3 мл, 3,8 ммоль). Образец нагревали до 150°C в течение 30 мин при микроволновом облучении. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и совместно выпаривали трижды с помощью 7 н раствора NH<sub>3</sub> в MeOH. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ-MS (колонка X-Bridge C<sub>18</sub> ODB 5 мкм 30\*100 мм, поток 45 мл/мин, вода/ACN : 5->99% ACN за 12,5 мин, 7,3 мМ NH<sub>3</sub>) с получением (R)-3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида (**111**). ВЭЖХ (способ а) m/z 404,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=1,47 мин (ВЭЖХ условие а), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м. д.: 7,74 (уш. с, 1H), 7,27 (м, 3H), 7,11 (м, 2H), 6,98 (д, 1H), 6,78-6,59 (м, 3H), 4,23 (с, 2H), 3,78 (м, 2H), 3,64 (м, 1H), 3,42-3,23 (м, 4H), 3,13 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 1,45 (д, 3H).

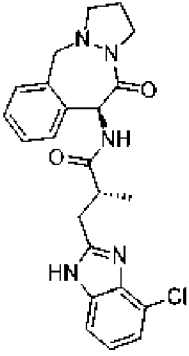
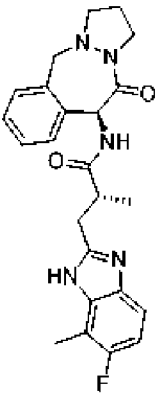
В таблице 4 приведены дополнительные примеры соединений (примеры 112-119), которые получали способом, аналогичным описанному в примере 111. Перечислены соответствующие промежуточные соединения, используемые на каждой стадии, а также условия соединения для стадии 4.

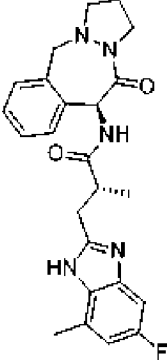
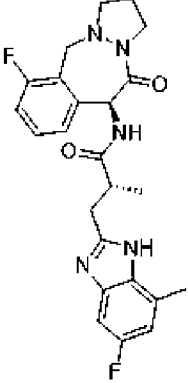
Таблица 4

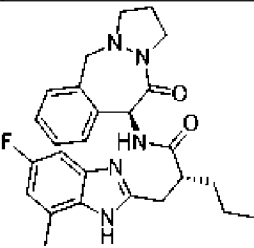
Пример №	Структура соединения	Название соединения	Параметры реакции	Аналитические данные
112		(R)-2-метил-3-(7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-	1,25 М HCl в MeOH, 80°C, 20 мин, микроволновое облучение	m/z 418,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,69 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,05 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 7,40-7,22 (дд, 1H), 7,05 (м, 2H), 6,95 (м, 2H), 6,88-6,68 (дд, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,48 (дт, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,62-3,45 (м, 5H), 3,15 (м,

		н-10-ил)пропанами д	1,2-диамином	2H), 2,90 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,10 (м, 1H), 1,20 (д, 3H).
113		(R)-3-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанами д	1,25 М НСl в МеОН, 80°С, 10 мин, микроволновое облучение трет-бутил-2-аминофенилк арбамат заменяли 3-бромбензол-1,2-диамином	m/z 482,1 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,85 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,26 (д, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,08 (м, 2H), 6,97 (д, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,56 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,53 (м, 3H), 3,17 (м, 3H), 2,92 (дд, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,12 (д, 3H).
114		(R)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-3-(7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропанами д	1,25 М НСl в МеОН, 100°С, 15 мин, микроволновое облучение трет-бутил-2-аминофенилк арбамат заменяли 3-(трифторметил)бензол-1,2-диамином	m/z 472,3 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =0,93 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,63 (м, 1H), 8,26 (м, 1H), 7,91-7,72 (дд, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,09-6,95 (м, 2H), 6,64 (м, 2H), 6,39 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,53 (м, 4H), 3,18 (м, 3H), 2,97 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,21 (д, 3H).



115		<p>(R)-3-(4-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида</p>	<p>1,25 М НСl в МеОН, 100°С, 5 мин, микроволновое облучение трет-бутил-2-аминофенилкарбамат заменяли 4-хлорбензол-1,2-диамином</p>	<p>m/z 438,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,82 мин (ЖХМС способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,5 (с, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,40 (д, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,16 (дд, 1H), 7,06 (т, 1H), 8,97 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 6,63 (д, 1H), 6,49 (т, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,26 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,12 (д, 3H).</p>
116		<p>(R)-3-(6-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида</p>	<p>1,25 М НСl в МеОН, 60°С, 10 мин, микроволновое облучение трет-бутил-2-аминофенилкарбамат заменяли 4-фтор-3-метилбензол-1,2-диамином</p>	<p>m/z 436,3 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,81 мин (ВЭЖХ способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>+TFA) δ 8,61 (д, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,08 (т, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,49 (д, 1H), 6,44 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,52 (м, 3H), 3,32 (м, 3H), 3,14 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,34 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,30 (д, 3H).</p>

117		<p>(R)-3-(5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамид</p>	<p>1,25 М НСl в МеОН, 60°C, 10 мин, микроволновое облучение трет-бутил-2-аминофенилкарбамат заменяли 5-фтор-3-метилбензол-1,2-диамином</p>	<p>m/z 436,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2,81 мин (ВЭЖХ способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м. д.: 12,23 (д, 1H), 8,29 (т, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,97 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 6,64 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,53 (м, 3H), 3,20 (м, 3H), 3,12 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,34 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,30 (д, 3H).</p>
118		<p>(R)-N-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)-3-(5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилпропанамид</p>	<p>1.25М НСl в МеОН; микроволновое облучение, 100°C, 5 мин. трет-бутил-2-аминофенилкарбамат заменяли 5-фтор-3-метилбензол-1,2-диамином Промежуточное</p>	<p>m/z 454,2 [M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=0,83 мин (ВЭЖХ способ b), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м. д.: 8,34 (д, 1 H), 7,00 (д, 2 H), 6,83 (д, 1 H), 6,64 (д, 3 H), 4,11 (уш, с, 2 H), 3,53 (дд, 3 H), 3,19-3,30 (м, 2 H), 3,17 (д, 1 H), 2,86 (дд, 1 H), 2,44 (уш, с, 3 H), 2,00-2,15 (м, 1 H), 1,18 (д, 3 H).</p>

			на int-A2	
119		(R)-2-((5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пентанамид	1,25 М HCl в MeOH, 80°C, 10 мин, микроволновое облучение трет-бутил-2-аминофенилкарбамат заменяли 5-фтор-3-метилбензол-1,2-диамином Промежуточное соединение, полученное в примере 62: замена int-L6 на int-L3	m/z 464,2 [M+H] <sup>+</sup> , t <sub>R</sub> =1,74 мин (ВЭЖХ способ а), <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ м. д.: 12,21 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,83 (т, 1H), 6,63 (т, 1H), 6,53 (д, 1H), 6,31 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,40 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,61 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,34 (м, 2H), 0,92 (т, 3H).

**Биологические исследования:**

Аббревиатуры

DC Дендритная(ые) клетка(и)

DNP 2,4-Динитрофенил

Gal4 Регуляторный белок GAL4, YPL248C

FCM Проточная цитометрия

KLH Гемоцианин лимфы улитки

IC<sub>50</sub> Концентрация, приводящая к 50% максимальному ингибированию

IgG Иммуноглобулин G

NT Аминоконцевой

PAGE Электрофорез в полиакриламидном геле

PBS Забуференный фосфатом солевой раствор

RGA Анализ репортерного гена

К. т. Комнатная температура

SDS Додецилсульфат натрия

Sppl2a Пептидаза сигнального пептида, подобная протеазе 2a

TL Анализ на транслокацию

TNF Фактор некроза опухоли

Sppl2a RGA (анализ репортерного гена):

Sppl2a представляет собой внутримембранную аспартилпротеазу, сходную с пресенилином, активной субъединицей  $\gamma$ -секретазного комплекса. Анализ основан на объединении протеолитического распада связанного с мембраной синтетического субстрата (слитый белок VP16-Gal4 с N-концевым доменом TNF альфа), который мигрирует в ядро после расщепления, с экспрессией люциферазы, управляемой Gal4. Ингибирование Sppl2a приводило к уменьшению ядерного активатора VP16-Gal4 и, таким образом, к снижению выработки люциферазы. Зависимую от люциферазы люминесценцию наносили на график зависимости от значений концентрации соединения с построением кривой зависимости «доза-ответ», что позволяет рассчитать значение IC<sub>50</sub>.

ДНК-векторы, кодирующие человеческий Sppl2a, NT-TNF-VP16-Gal4 и Gal4-люциферазный репортер, были трансфицированы в клетки HEK293. В типичном эксперименте вместе смешивали 5 мкг плазмиды для SPPL2a, 10 мкг плазмиды, кодирующей репортерную Gal4-люциферазу, и 20 мкг плазмиды, кодирующей субстрат NT-TF-VP16-Gal4. Смесь ДНК объединяли с 107 мкл FuGENE® (Promega), 735 мкл Opti-MEM® (Life Technologies) и инкубировали в течение 5 минут при к. т. К этой смеси добавляли 20 мл концентрированных клеток HEK293 и тщательно перемешивали. Суспензию клеток распределяли в белом твердом 384-луночном планшете. В течение 5 часов 50 нл соединения в ДМСО утрамбовывали в лунки с помощью инструмента pintoол. Планшет инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в термостате с контролем влажности перед добавлением 25 мкл Bright Glo. После инкубирования при к. т. в течение 5 мин планшет переносили в люминометр и измеряли люминесценцию. IC<sub>50</sub> определяли путем построения графика зависимости концентрации соединения от нормализованных значений люминесценции.

$\gamma$ -секретаза RGA (анализ репортерного гена):

Пресенилины являются активными субъединицами  $\gamma$ -секретазного комплекса; мембраносвязанная протеаза, которая расщепляет многочисленные трансмембранные субстраты типа I. Данный анализ был разработан для отслеживания активности  $\gamma$ -секретазы в отношении Notch, важного модулятора развития иммунных клеток. Анализ основан на объединении протеолитического распада связанного с мембраной синтетического субстрата, слитого белка VP16-Gal4 с Notch1, который мигрирует в ядро после расщепления, где он активирует экспрессию люциферазы, управляемую Gal4. Ингибиторы  $\gamma$ -секретазы будут приводить к уменьшению ядерного активатора VP16-Gal4 и, таким образом, к снижению выработки люциферазы. Зависимую от люциферазы

люминесценцию наносили на график зависимости от значений концентрации соединения с построением кривой зависимости «доза-ответ», что позволяет рассчитать значение  $IC_{50}$ .

ДНК-векторы, кодирующие человеческий Notch1-VP16-Gal4 и Gal4-люциферазный репортер, были трансфицированы в клетки НЕК293, которые эндогенно экспрессировали компоненты  $\gamma$ -секретазы. В типичном эксперименте вместе смешивали 10 мкг плазмиды, кодирующей репортерную Gal4-люциферазу, и 20 мкг плазмиды, кодирующей субстрат Notch1-VP16-Gal4. Смесь ДНК объединяли с 107 мкл FuGENE® (Promega), 735 мкл Opti-MEM® (Life Technologies) и инкубировали в течение 5 минут при к. т. К этой смеси добавляли 20 мл концентрированных клеток НЕК293 и тщательно перемешивали. Суспензию клеток распределяли в белом твердом 384-луночном планшете. В течение 5 часов 50 нл соединения в ДМСО утрамбовывали в лунки с помощью инструмента pintoool. Планшет инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в термостате с контролем влажности перед добавлением 25 мкл Bright Glo. После инкубирования при комнатной температуре в течение 5 мин планшет переносили в люминометр и измеряли люминесценцию.  $IC_{50}$  определяли путем построения графика зависимости концентрации соединения от нормализованных значений люминесценции.

#### Анализ Sppl2a TL:

SPPL2a, TL в U-2 OS клетках. Для анализов визуализации использовали стабильные линии клеток U-2 OS, конститутивно экспрессирующие человеческий SPPL2a и меченный EGFP субстрат TNF $\alpha$ (aa1-76) NTF под регулируемым доксициклином промотором. Клетки высевали в количестве 3000 клеток/30 мкл/384 лунки в DMEM/GlutaMax™-I (Invitrogen), дополненной 10% FBS (Amimed) без тетрациклина, и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 3-4 ч. Затем 3,3 мкл ингибиторов, предварительно разведенных в содержащей доксициклин среде для 11-точечных кривых «концентрация-ответ», добавляли в каждую лунку с помощью устройства для обработки жидкостей CyBi (Cybio AG, Йена, Германия) до получения конечных концентраций ингибиторов от 100 мкМ до 1 нМ (конечная концентрация ДМСО 0,9% (объем/объем)) и 5 мкг/мл доксициклина). Клетки инкубировали в присутствии ингибитора при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение 24 ч. После этого клетки фиксировали в 4% PFA/PBS и параллельно окрашивали ядра Hoechst (Invitrogen) 1:5000 в PBS в течение 30 мин. Изображения планшетов получали с помощью ридера Cellomics ArrayScan VTI HCS с объективом 10x/ 0,3NA (Thermo Fisher Scientific, США). На каждую лунку получали по шесть изображений. Изображения для сигнала EGFP (Ex395, Em509) и ядерного красителя Hoechst (Ex350, Em425) получали одновременно с анализом изображений с помощью алгоритма анализа «Ядерная транслокация» программного обеспечения Cellomics ArrayScan. Ядра обнаруживали по окрашиванию Hoechst, ядерную маску переносили в канал EGFP и вокруг ядра определяли кольцевую область цитоплазмы шириной 4 пикселя. Интенсивность сигнала EGFP измеряли как в ядерной, так и в кольцевой области цитоплазмы каждой отдельной клетки (в целом на лунку анализировали 800-1000 отдельных клеток), и рассчитывали разницу средней ядерной и средней

цитоплазматической интенсивности сигнала EGFP («CircRingAvgIntenDiffCh2»=«CircAvgIntenCh2» – «RingAvgIntenCh2»). Кроме того, получали количество клеток (функция называется «ValidCellCount») и использовали для расчета клеточной токсичности (CC50). Ингибирование в процентах рассчитывали относительно положительного (0,5 мкМ LY-411,575=100% ингибирования) и отрицательного (ДМСО=0% ингибирования) контролей. Значение IC<sub>50</sub> рассчитывали из графика зависимости процента ингибирования от концентрации ингибитора с использованием программного обеспечения для нелинейного регрессионного анализа, например, Origin (OriginLab Corp.).

#### **Анализ цельной крови мыши CD74/p8: формат проточной цитометрии**

Цельную кровь мышей Balb/c (цитрат натрия) заказывали в компании Bioreclamation LLC; США. Кровь использовали на следующий день после получения (хранили при 4°C). 100 мкл крови переносили в 96-луночный планшет, куда предварительно вносили тестируемые соединения в 11-точечном разведении от 30 мкМ. Планшет инкубировали в течение 5 ч в инкубаторе при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> при непрерывном движении. После инкубирования кровь разбавляли лизирующим буфером RBC (Amined; кат. № 3-13F00-H или BD; кат. № 555899). Раствор смешивали с помощью пипетки и инкубировали 10 мин в инкубаторе при 37°C. Белые кровяные тельца осаждались в течение 3 мин при 2000 об/мин. После удаления супернатанта клеточный осадок повторно суспендировали и дважды промывали в буфере RCB, выдерживали ≈ 5 мин при комнатной температуре, затем центрифугировали в течение 2 мин при 2000 об/мин. Затем клеточный осадок повторно суспендировали в D-PBS и дважды центрифугировали. В заключение, клетки переносили в D-PBS/0,5% инактивированной фетальной бычьей сывороткой/2 мМ ЭДТК. Клеточную суспензию обрабатывали фиксируемым окрашивающим средством Live/Dead (Life Technologies, версия >470 нм), В-клетки идентифицировали путем окрашивания поверхности антителом к B220, соединенным с флуорофором APC. После окрашивания клетки интенсивно промывали PBS. Клетки пермеабелизировали и фиксировали в лизирующем буфере FACS; (BD; № 349202, разведение 1:10 в воде) и помечали антителом к CD74, меченным FITC, промывали еще раз разбавленным лизирующим буфером FACS и осаждали. Клеточный осадок промывали D-PBS/0,5% инактивированной фетальной бычьей сывороткой/2 мМ ЭДТК и PBS перед анализом на проточном цитометре. Значения концентрации соединений наносили на график интенсивности (средней интенсивности флуоресценции) сигнала CD74 на гейтированных живых В-клетках и IC<sub>50</sub> определяли путем подбора данных для зависимости «доза-ответ» для 11 значений концентрации.

#### **Биологические данные:**

Соединения, описанные в данном документе, оценивали с помощью анализов, описанных выше. В таблице 5 приведены соответствующие значения IC<sub>50</sub> (мкМ), полученные для каждого примера соединения, описанного выше.

Таблица 5

Пример №	SPPL2a TL IC <sub>50</sub> (мкМ)	SPPL2a RGA IC <sub>50</sub> (мкМ)	g-секретаза RGA IC <sub>50</sub> (мкМ)	Цельная кровь с Sppl2a CD74 IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,024	0,029	>10	0,358
2	0,45	0,180	>10	н/о
3	0,0005	0,003	>10	0,100
4	0,001	0,012	>10	0,100
5	0,002	0,002	>10	0,225
6	0,002	0,002	>10	1,564
7	0,003	0,002	>10	0,120
8	0,003	0,004	>10	2,433
9	0,003	0,004	>10	0,157
10	0,004	0,005	>10	0,289
11	0,004	0,003	>10	0,095
12	0,005	0,004	>10	0,280
13	0,006	0,008	>10	0,161
14	0,007	0,003	>10	0,269
15	0,011	0,008	>10	н/о
16	0,011	0,008	>10	0,659
17	0,011	0,005	>10	2,354
18	0,012	0,003	>10	н/о
19	0,012	0,006	>10	0,819
20	0,012	0,220	>10	н/о
21	0,013	0,007	>10	5,939
22	0,014	0,012	>10	3,000
23	0,016	0,021	>10	0,992
24	0,021	0,033	>10	1,655
25	0,024	0,009	>10	0,420
26	0,025	0,101	>10	2,233
27	0,026	0,005	>10	0,947
28	0,028	0,088	>10	н/о
29	0,029	0,084	>10	н/о
30	0,029	0,016	>10	н/о
31	0,033	0,022	>10	н/о

32	0,037	0,010	>10	0,174
33	0,037	0,007	>10	н/о
34	0,043	0,050	>10	н/о
35	0,045	0,034	>10	н/о
36	0,045	0,034	>10	н/о
37	0,053	0,032	>10	н/о
38	0,054	0,043	>10	н/о
39	0,054	0,024	>10	н/о
40	0,057	0,042	>10	н/о
41	0,059	0,037	>10	н/о
42	0,062	0,027	>10	0,847
43	0,063	0,104	>10	1,737
44	0,067	0,027	>10	н/о
45	0,078	0,086	>10	2,514
46	0,079	0,054	>10	2,683
47	0,083	0,041	>10	0,741
48	0,085	0,022	>10	н/о
49	0,091	0,089	>10	н/о
50	0,097	0,090	>10	1,395
51	0,099	0,052	>10	н/о
52	0,118	0,030	9,7	0,148
53	0,125	0,022	>10	0,279
54	0,129	0,048	>10	н/о
55	0,163	0,152	>10	н/о
56	0,191	0,101	>10	н/о
57	0,332	0,148	>10	н/о
58	0,373	0,194	>10	н/о
59	0,555	0,661	>10	н/о
60	0,580	0,277	>10	н/о
61	0,686	0,691	>10	н/о
62	0,0003	0,057	>10	0,317
63	0,0006	0,011	>10	0,343
64	0,001	0,003	8,1	0,230
65	0,001	0,014	>10	0,519



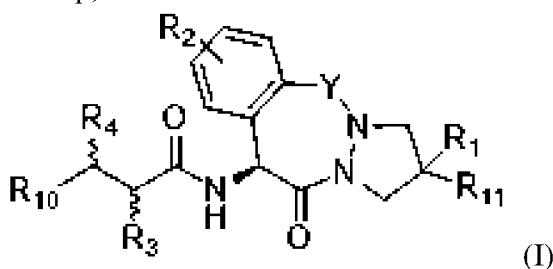
66	0,002	0,002	8,1	0,136
67	0,002	0,005	>10	н/о
68	0,003	0,034	>10	0,329
69	0,003	0,009	>10	1,242
70	0,004	0,013	>10	н/о
71	0,004	0,004	>10	н/о
72	0,004	0,009	>10	н/о
73	0,004	0,025	>10	н/о
74	0,004	0,013	>10	н/о
75	0,005	0,004	>10	н/о
76	0,005	0,007	>10	1,690
77	0,006	0,005	>10	0,250
78	0,006	0,043	>10	н/о
79	0,007	0,010	>10	н/о
80	0,007	0,008	>10	0,910
81	0,008	0,005	>10	н/о
82	0,009	0,036	>10	1,873
83	0,009	0,006	>10	н/о
84	0,009	0,040	>10	н/о
85	0,010	0,022	>10	0,203
86	0,010	0,004	>10	н/о
87	0,010	0,010	>10	н/о
88	0,010	0,007	>10	н/о
89	0,011	0,060	>10	0,649
90	0,011	0,011	>10	0,635
91	0,011	0,024	>10	0,500
92	0,012	0,011	>10	н/о
93	0,012	0,168	>10	1,129
94	0,012	0,034	>10	2,540
95	0,012	0,023	>10	н/о
96	0,012	0,028	>10	н/о
97	0,013	0,015	>10	н/о
98	0,014	0,008	>10	н/о
99	0,014	0,050	>10	0,892

100	0,015	0,028	>10	0,272
101	0,015	0,007	>10	0,473
102	0,017	0,123	>10	1,519
103	0,017	0,013	>10	1,247
104	0,017	0,017	>10	н/о
105	0,018	0,023	>10	н/о
106	0,010	0,008	1,6	н/о
107	0,015	0,011	3,5	н/о
108	0,003	0,003	3,7	н/о
109	0,002	0,003	>10	10,000
110	0,015	0,020	>10	н/о
111	0,666	0,077	2,661	н/о
112	0,139	0,028	1,584	н/о
113	0,180	0,042	2,105	н/о
114	0,548	0,063	1,255	н/о
115	3,974	0,228	0,956	н/о
116	0,116	0,013	0,398	н/о
117	0,140	0,021	0,979	н/о
118	0,116	0,019	2,610	н/о
119	0,185	0,019	0,756	н/о

н/о означает не определено.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер,



где:

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C=O;

R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой H или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sub>4</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилфенил;

R<sub>10</sub> представляет собой -NHC(=O)R<sub>5</sub>, -C(=O)NHR<sub>5</sub> или 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где бициклический гетероарил является незамещенным или бициклический гетероарил замещен одним или более из R<sub>6</sub>;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-NHC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила

-NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

-C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более

заместителями, независимо выбранными из галогена и  $C_1$ - $C_6$ алкила;

$C_1$ - $C_6$ алкокси или  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси;

фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, необязательно выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси и  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо,  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила или  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ циклоалкила;

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, 4-6-членного гетероцикла,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкенила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, или 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо; и

9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $C_1$ - $C_6$ алкила, галогена,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, 4-6-членного гетероцикла,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкенила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

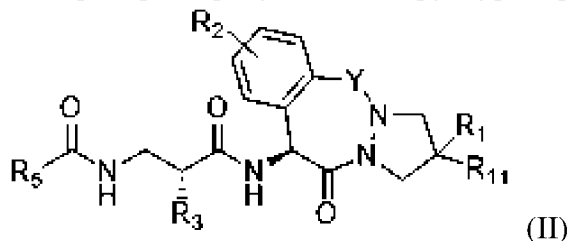
каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, циано и галогена;

$R_{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген;

или

$R_1$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, характеризующееся структурой формулы (II)



где:

Y представляет собой  $CH_2$  или  $C=O$ ;

$R_1$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген;

$R_2$  представляет собой H или галоген;

$R_3$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилфенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

- галогена;
- амино;
- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;
- C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;
- NHC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;
- C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;
- C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила
- NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;
- C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;
- фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;
- фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, необязательно выбранными из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила; и
- 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероцикла, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, или 4-6-членного гетероцикла, необязательно замещенного оксо;
- 9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероцикла, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-

С<sub>6</sub>циклоалкенила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;

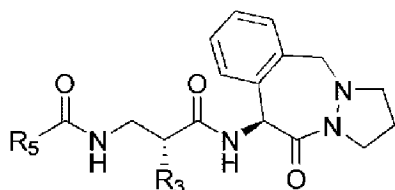
каждый R<sub>6</sub> независимо выбран из С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила, циано и галогена;

R<sub>11</sub> представляет собой H, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил или галоген;

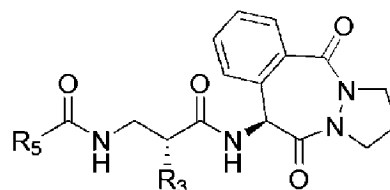
или

R<sub>1</sub> и R<sub>11</sub> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

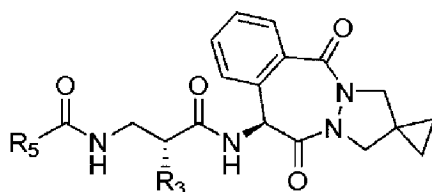
3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся структурой формулы (IIA), формулы (IIB), формулы (IIC) или формулы (IID):



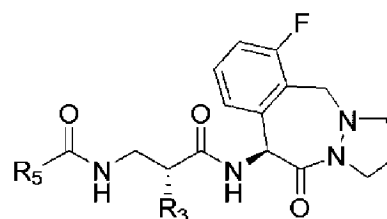
(IIA)



(IIB)



(IIC)



(IID)

где

R<sub>3</sub> представляет собой H, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкил, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкил, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкилфенил или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил, замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкенила;

С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси, С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;

С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила;

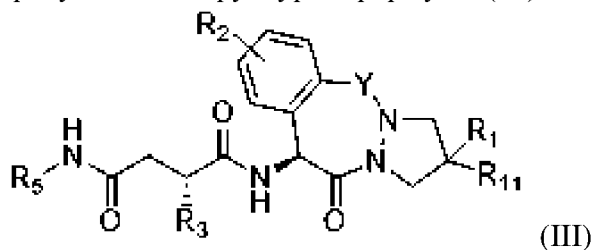
-NHC(=O)С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкила, где С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкил необязательно замещен С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>алкокси;

-NHC(=O)-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)-С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>циклоалкила;

- C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;
- C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила
- NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;
- C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;
- фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;
- фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;
- 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила; и
- 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, или 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо;
- 9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся структурой формулы (III)



где:

Y представляет собой CH<sub>2</sub> или C=O;

R<sub>1</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой H или галоген;

R<sub>3</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>алкилфенил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, замещенный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

R<sub>5</sub> представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила или фенила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-NHC(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила

-NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

-C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила; и

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, или 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо;

9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила,



$C_1$ - $C_6$ галогеналкокси,  $C_1$ - $C_6$ алкокси, 4-6-членного гетероциклила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкенила и  $C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

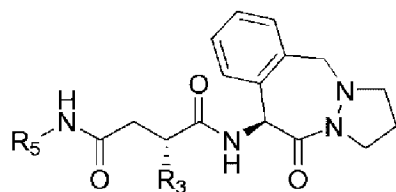
каждый  $R_6$  независимо выбран из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила, циано и галогена;

$R_{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген;

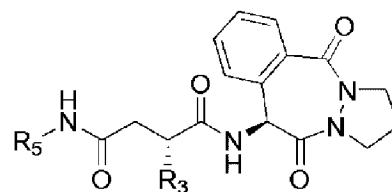
или

$R_1$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

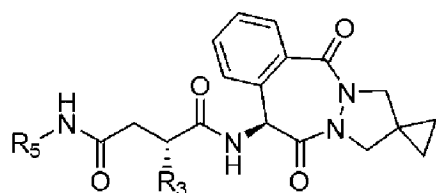
5. Соединение по п. 1 или п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся структурой формулы (IIIА), формулы (IIIВ), формулы (IIIС) или формулы (IIIД):



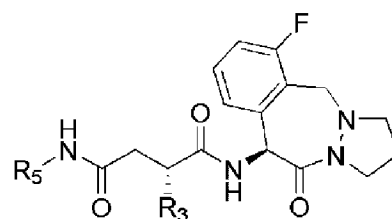
(IIIА)



(IIIВ)



(IIIС)



(IIIД)

где

$R_3$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилфенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

$R_5$  представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где 5-членный гетероарил является незамещенным или 5-членный гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из:

галогена;

амино;

$C_3$ - $C_6$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

$C_3$ - $C_6$ циклоалкенила;

$C_1$ - $C_6$ алкила, необязательно замещенного  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила или фенила;

$C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

-NHC(=O) $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

-NHC(=O)- $C_1$ - $C_6$ галогеналкила;

-NHC(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси;

-C(=O)NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

-C(=O)NH-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила

-NHC(=O)фенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

-C(=O)NHфенила, где фенил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси;

фенилокси, необязательно замещенного одним или более атомами галогена;

фенила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

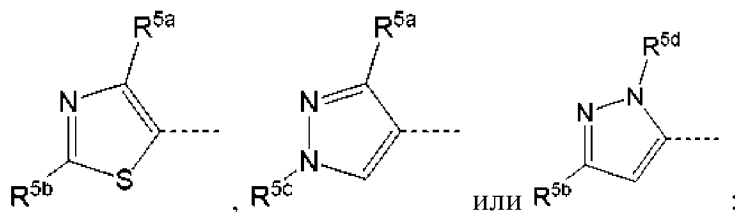
4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила или -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила; и

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1 или 2 гетероатома в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного -ОН, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, или 4-6-членного гетероциклила, необязательно замещенного оксо;

9- или 10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов, каждый независимо выбран из N, O и S, где гетероарил является незамещенным или гетероарил замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, 4-6-членного гетероциклила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкенила и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, необязательно замещенного C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, где R<sub>3</sub> представляет собой метил, этил, пропил или изопропил, CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-фенил, циклопропил, циклобутил или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, где R<sub>5</sub> представляет собой



где

R<sup>5a</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил или галоген;

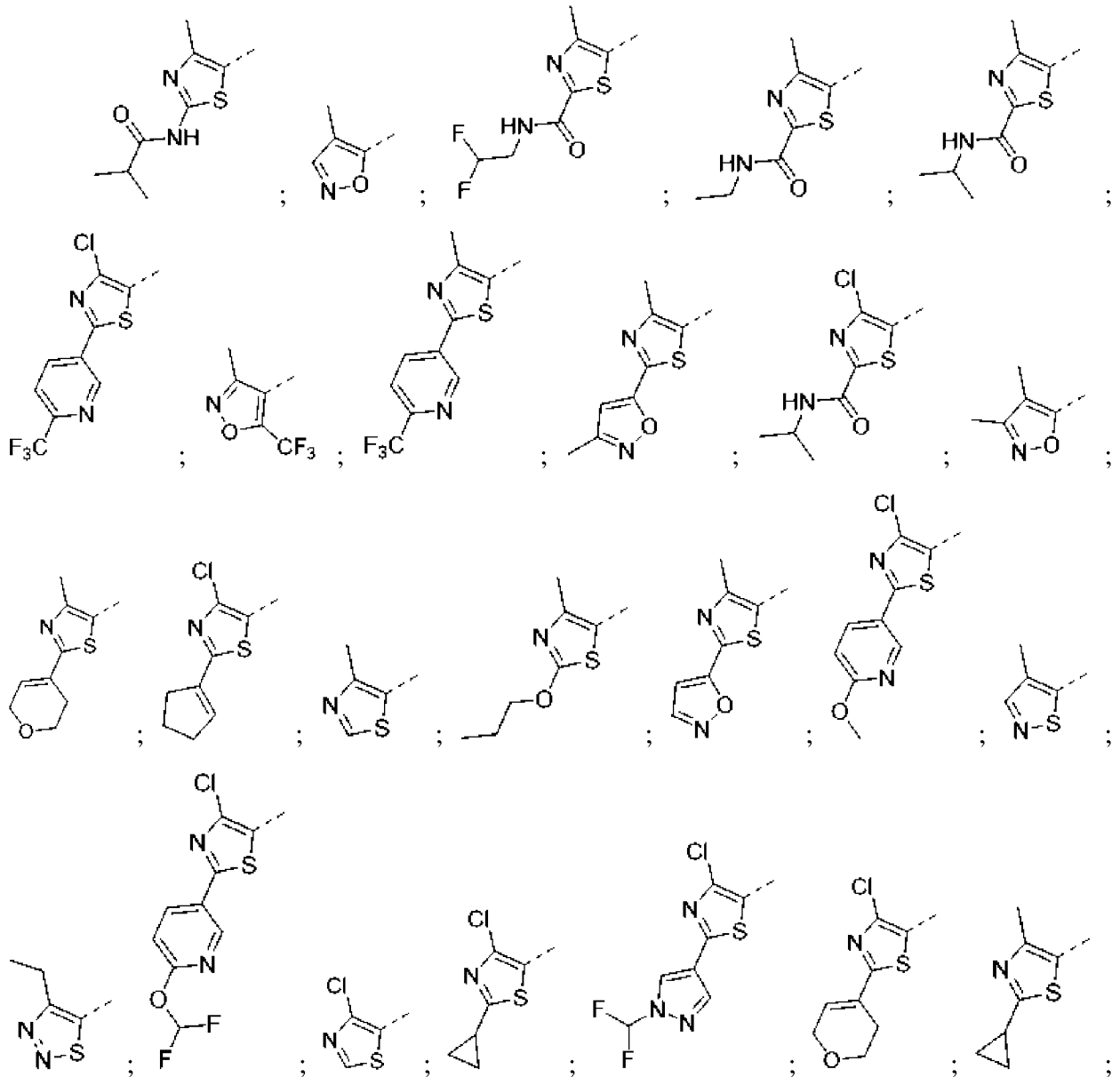
$R^{5b}$  представляет собой  $-C(O)-NH-C_1-C_6$ алкил,  $-C(O)NH-C_1-C_6$ галогеналкил,  $-C(O)NH$ фенил,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_1-C_6$ галогеналкокси,  $C_3-C_6$ циклоалкил,  $C_3-C_6$ циклоалкенил, 4-6-членный гетероцикл, 5- или 6-членный кольцевой гетероарил; где гетероарил необязательно замещен галогеном,  $C_1-C_6$ алкилом,  $C_1-C_6$ галогеналкилом,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_1-C_6$ галогеналкокси или  $C_3-C_6$ циклоалкилом; и где гетероцикл необязательно замещен оксо,  $-C(O)O-C_1-C_6$ алкилом или  $-C(O)O-C_3-C_6$ циклоалкилом; и где  $-C(O)NH$ фенил необязательно замещен галогеном или  $C_1-C_6$ алкилом;

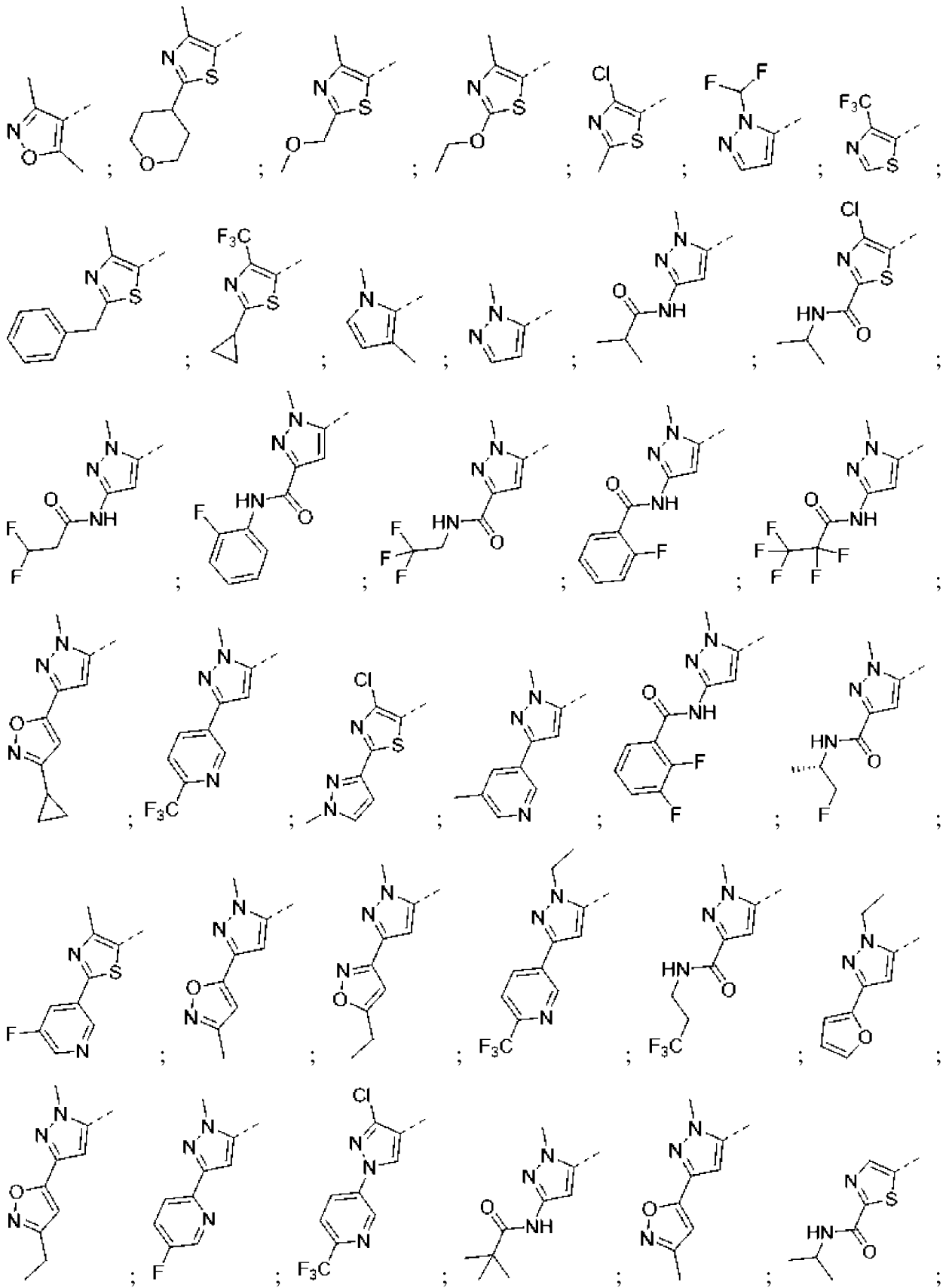
$R^{5c}$  представляет собой 5- или 6-членный кольцевой гетероарил, необязательно замещенный галогеном,  $C_1-C_6$ алкилом,  $C_1-C_6$ галогеналкилом,  $C_1-C_6$ алкокси,  $C_1-C_6$ галогеналкокси или  $C_3-C_6$ циклоалкилом;

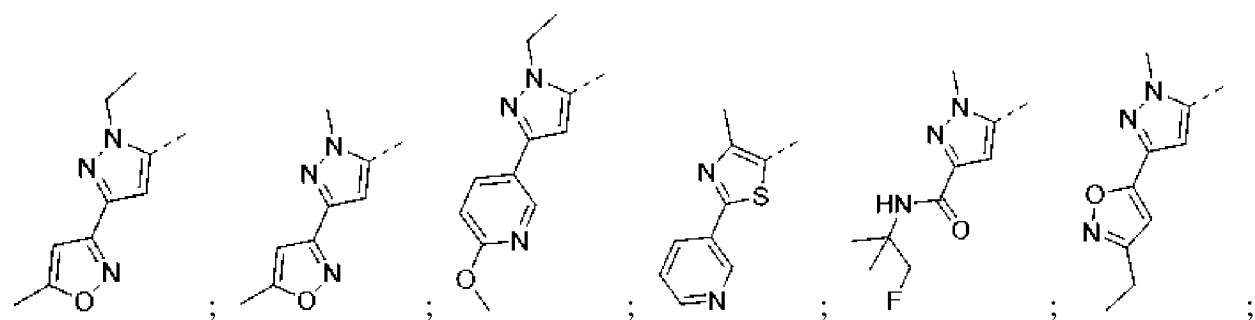
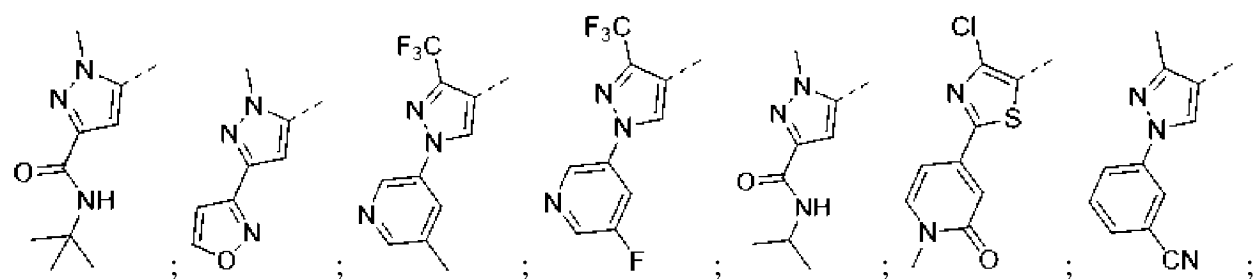
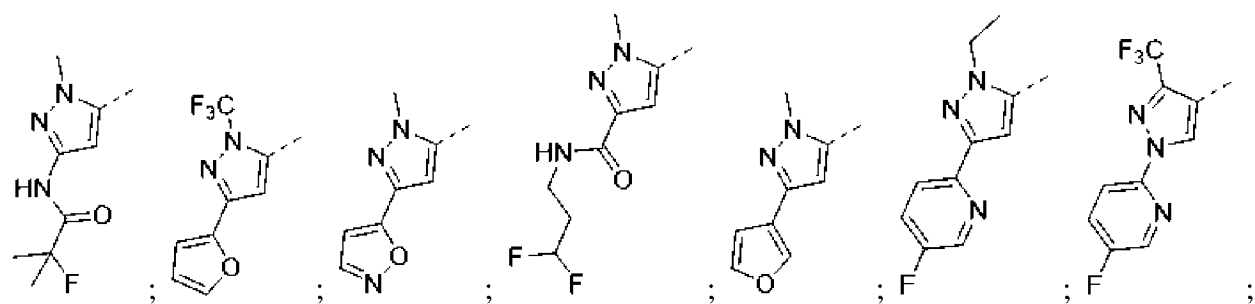
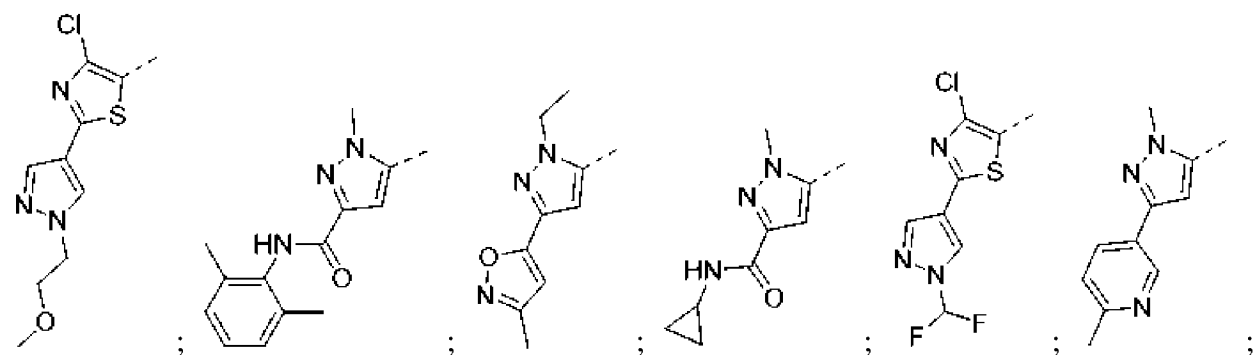
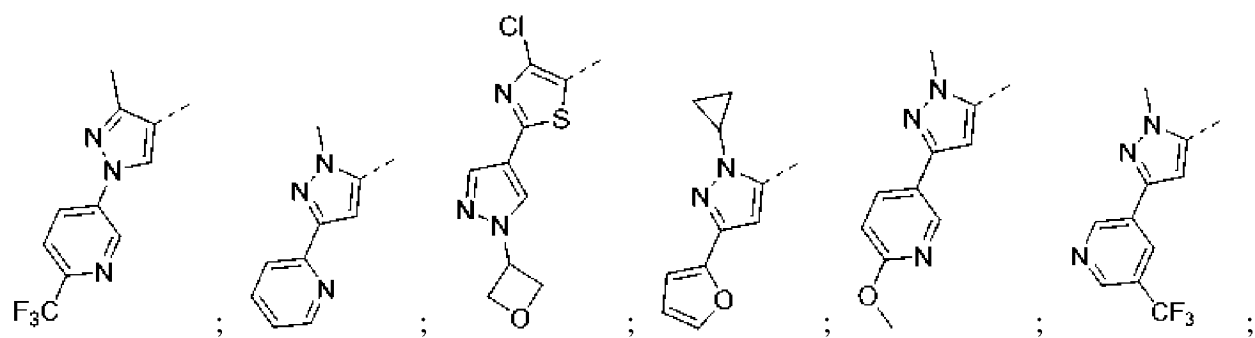
и

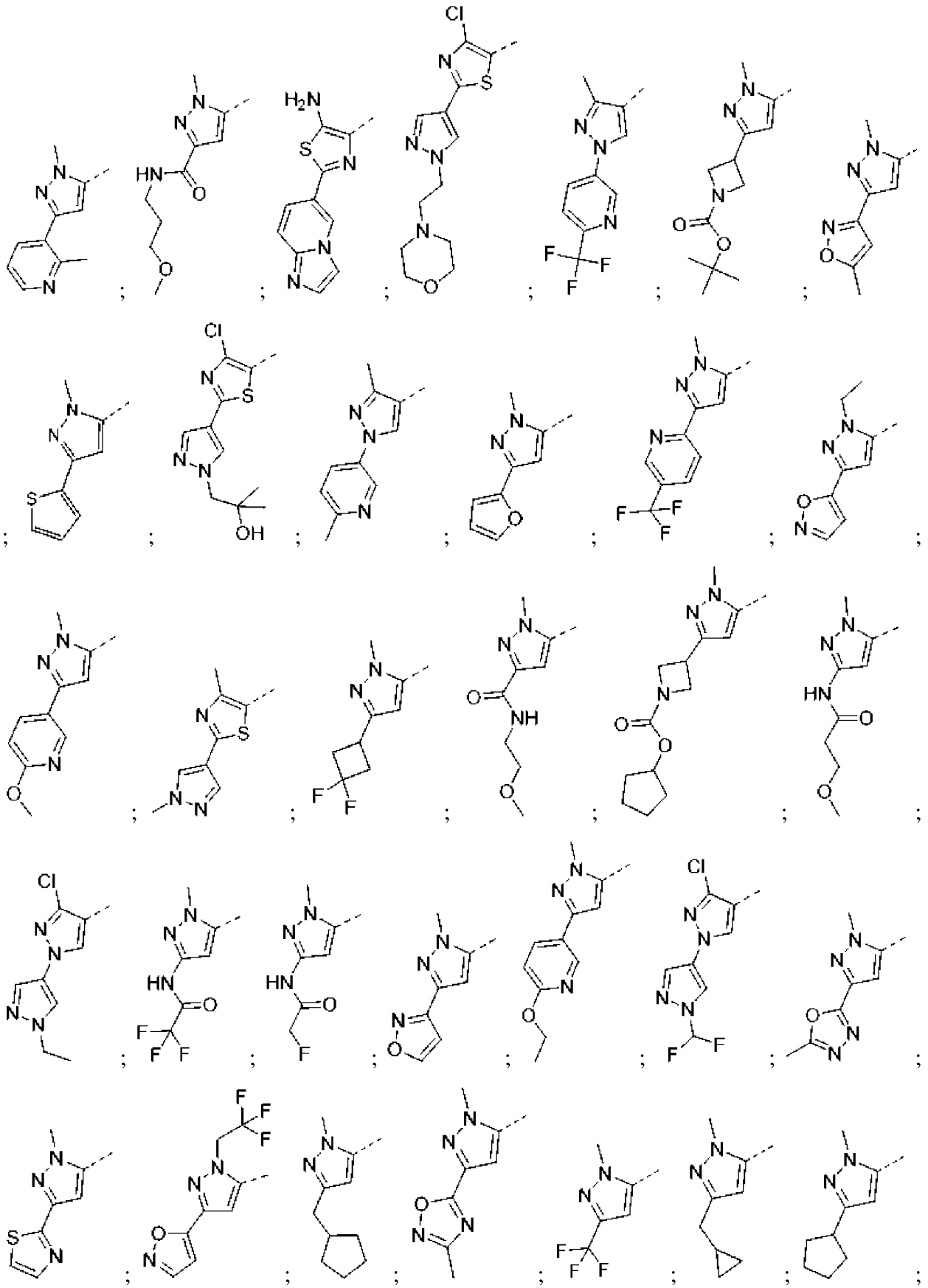
$R^{5d}$  представляет собой  $C_1-C_6$ алкил или  $C_1-C_6$ галогеналкил.

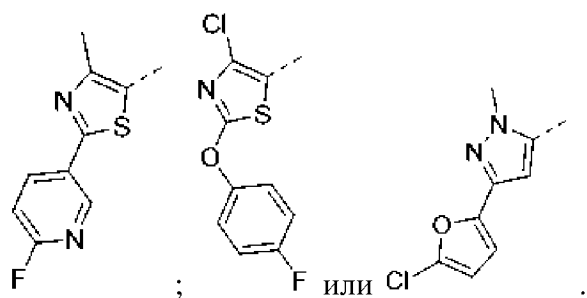
8. Соединение по любому из пп. 1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, где  $R_5$  представляет собой:



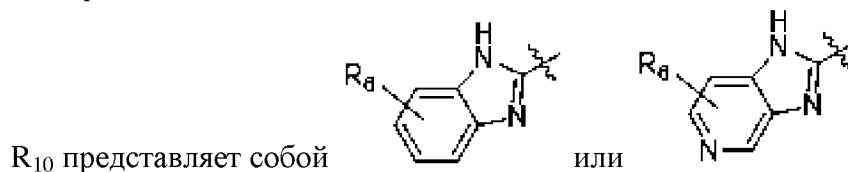








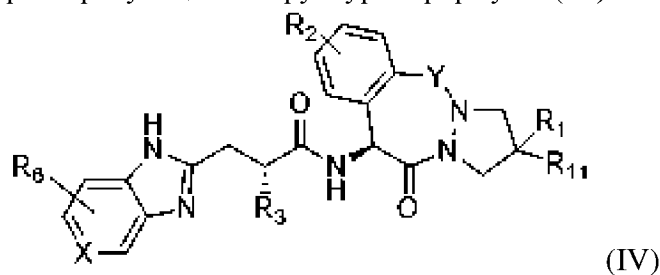
9. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, где



и

$R_6$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, циано или галоген.

10. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер по п. 1, характеризующееся структурой формулы (IV):



где

$R_1$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген;

$R_2$  представляет собой H или галоген;

Y представляет собой  $CH_2$  или  $C(O)$ ;

$R_3$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил,  $C_1$ - $C_6$ алкилфенил или  $C_1$ - $C_6$ алкил, замещенный  $C_1$ - $C_6$ алкокси;

X представляет собой CH или N;

$R_6$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил, циано или галоген;

$R_{11}$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил или галоген;

или

$R_1$  и  $R_{11}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

11. Соединение по п. 1, выбранное из:

$N^2,4$ -диметил- $N^5$ -((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксиамида;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метилизоксазол-5-карбоксамид;

2-изобутирамидо-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамид;

2-изобутирамидо-4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>,4-диметилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>,4-диметил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>-этил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>,4-диметил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

N<sup>2</sup>-изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-



а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-этил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

3-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-(2,2-дифторэтил)-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-хлор-N<sup>2</sup>-изопропил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>2</sup>-изопропил-4-метил-N<sup>5</sup>-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-2,5-дикарбоксамид;

3,4-диметил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)изоксазол-5-карбоксамид;

2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

N<sup>5</sup>-((R)-2-циклопропил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)-N<sup>2</sup>-изопропил-4-метилтриазол-2,5-дикарбоксамид;

4-хлор-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамид;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1Н,5Н-бензо[d]пиазоло[1,2-

- а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;  
 4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-2-пропокситриазол-5-карбоксамида;  
 N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-3-метил-5-(трифторметил)изоксазол-4-карбоксамида;  
 2-(изоксазол-5-ил)-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;  
 3,4-диметил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)пентил)изоксазол-5-карбоксамида;  
 4-хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамида;  
 N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-4-метилизотриазол-5-карбоксамида;  
 N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-этил-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида;  
 4-хлор-2-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;  
 N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-4-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамида;  
 4-хлор-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;  
 4-хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-карбоксамида;  
 N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)-3-оксопропил)-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамида;  
 N-((R)-4-метокси-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)карбамоил)бутил)-4-метил-2-(3-метилизоксазол-5-ил)триазол-5-карбоксамида;  
 4-хлор-2-циклопропил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамида;  
 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-

ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамида;

4-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;

4-хлор-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;

2-циклопропил-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)-3,3,3-трифторпропил)-3,5-диметилизоксазол-4-карбоксамида;

4-хлор-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;

4-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамида;

4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)изоксазол-5-карбоксамида;

2-(метоксиметил)-4-метил-N-((R)-3,3,3-трифтор-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)пропил)триазол-5-карбоксамида;

2-этокси-4-метил-N-((R)-2-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)карбамоил)бутил)триазол-5-карбоксамида;

4-хлор-2-циклопропил-N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)триазол-5-карбоксамида;

4-хлор-N-((R)-2-циклопропил-3-(((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)-3-оксопропил)-2-метилтриазол-5-карбоксамида;

1-(дифторметил)-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-1H-пиразол-5-карбоксамида;

N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-(трифторметил)триазол-5-карбоксамида;

2-бензил-4-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)амино)пропил)триазол-5-карбоксамида;

2-циклопропил-N-((R)-2-(((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-2,1'-циклопропан]-10-ил)карбамоил)бутил)-4-(трифторметил)триазол-5-карбоксамид;

1,3-диметил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-1H-пиррол-2-карбоксамид;

1-метил-N-((R)-2-метил-3-оксо-3-(((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)амино)пропил)-1H-пиразол-5-карбоксамид;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклобутил-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-((2,2-дифторэтил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(2-(изопропилкарбамоил)-4-метилтриазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(изопропилкарбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-((2,2,2-трифторэтил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(2-фторбензамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(2,2,3,3,3-пентафторпропанамидо)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2] diazepin-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(2,3-дифторбензамидо)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-(изопропилкарбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-4-метилтриазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(5-этилизоксазол-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклобутил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-этил-3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-((3,3,3-трифторпропил)карбамоил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-этил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(3-этилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(5-фторпиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-хлор-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-пиваламидо-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-

тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(2-(изопропилкарбамоил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(3-метил-1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-изобутирамидо-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-циклопропил-3-(фуран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)-N<sup>4</sup>-(3-(((S)-1-фторпропан-2-ил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(1-этил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-(циклопропилкарбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(S)-2-циклопропил-N<sup>4</sup>-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)сукцинамида;

(S)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-2-метил-N<sup>4</sup>-(1-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(S)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-10,11-дигидро-1H,3H,5H-спиро[бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-2,1'-циклопропан]-10-ил)сукцинамида;

(S)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-циклопропил-N<sup>1</sup>-((S)-5,11-диоксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(4-хлор-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)триазол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-((2-фторфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-N<sup>4</sup>-(3-((2,6-диметилфенил)карбамоил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-N<sup>1</sup>-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)сукцинамида;

(R)-3-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида;

(R)-2-метил-3-(7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида;

(R)-3-(7-бром-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида;

(R)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-3-(7-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)пропанамида;

(R)-3-(4-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида;

(R)-3-(6-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида;

(R)-3-(5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метил-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)пропанамида;

(R)-N-((S)-6-фтор-11-оксо-2,3,10,11-тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-а][1,2]дiazепин-10-ил)-3-(5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-метилпропанамида

и

(R)-2-((5-фтор-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-N-((S)-11-оксо-2,3,10,11-

тетрагидро-1H,5H-бензо[d]пиразоло[1,2-a][1,2]дiazепин-10-ил)пентанамида,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

13. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера и по меньшей мере одного другого лекарственного вещества.

14. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного активностью Sppl2a, у субъекта, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер для применения в качестве лекарственного средства.

16. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер для применения при лечении или предупреждении заболевания или нарушения, опосредованного активностью Sppl2a.

17. Способ по п. 14 или соединение для применения по п. 16, причем заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное заболевание или нарушение и выбрано из пузырьчатки обыкновенной, листовидной пузырьчатки, болезни Шегрена, системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита (RA), волчаночного нефрита, системного склероза, множественного склероза (MS), аутоиммунного гепатита, увеита, миастении гравис, болезни Хашимото, тромбоцитопенической пурпуры, миокардита, атопического дерматита, синдрома Гудпасчера или диабета I типа.

18. Способ по п. 14 или соединение для применения по п. 16, причем заболевание или нарушение представляет собой острую и хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» (GvHD); или предотвращение отторжения при клинических/хирургических процедурах трансплантации цельных органов или популяций клеток.

19. Способ по п. 14 или соединение для применения по п. 16, причем способ или применение относится к лечению лимфом.

По доверенности