

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036711**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.10

(21) Номер заявки
201791747

(22) Дата подачи заявки
2016.02.02

(51) Int. Cl. **C07D 403/06** (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01)
C07D 267/12 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 3-АЛКИЛ-4-АМИДОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ [4,5,0] ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC

(31) 62/110,716; 62/205,438

(32) 2015.02.02; 2015.08.14

(33) US

(43) 2018.01.31

(86) PCT/US2016/016201

(87) WO 2016/126725 2016.08.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

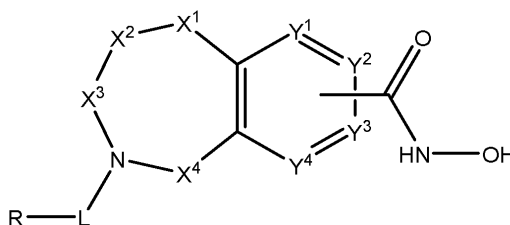
(72) Изобретатель:
**Чжэн Сяочжан, Нг Пуи Йи, Хан
Бинсун, Томасон Дженифер Р.,
Заблоцки Мэри-Маргарет, Лю
Цуйсянь, Дэвис Хитер, Рудницкая
Александра, Лансия, мл. Дэвид Р.,
Бэйр Кеннет В., Миллан Дэвид С.,
Мартин Мэттью В. (US)**

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

(56) WO-A1-2007022638
WO-A1-2010151318

CHRISTOPHER BLACKBURN ET AL:
"Potent Histone Deacetylase Inhibitors Derived from
4-(Aminomethyl)-N-hydroxybenzamide with High
Selectivity for the HDAC6 Isoform", JOURNAL
OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no.
18, 26 September 2013 (2013-09-26), pages
7201-7211, XP055191896, ISSN: 0022-2623, DOI:
10.1021/jm400385r page 7203; compound 10, page
7205; table 2

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам цинкзависимых гистондеацетилаз (HDAC), подходящим для применения для лечения заболеваний или нарушений, связанных с HDAC, например HDAC6, имеющим формулу I



где R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ описаны в настоящем документе.

036711 B1

036711 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 62/110716, поданной 2 февраля 2015 года, и предварительной заявки США № 62/205438, поданной 14 августа 2015 года, содержание обеих включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к ингибиторам цинк-зависимых гистондеацетилаз (англ. zinc-dependent histone deacetylases, HDAC), подходящим для применения в лечении заболеваний или нарушений, связанных с HDAC, включая заболевания, связанные с клеточной пролиферацией (например, рак), неврологические и воспалительные заболевания. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, ингибирующим HDAC, способам лечения заболеваний, связанных с HDAC, и способам синтеза таких соединений.

Уровень техники

Многим членам семейства HDAC для нормального функционирования необходим цинк (Zn). Например, изоферментная гистондеацетилаза 6 (HDAC6) представляет собой цинкзависимую гистондеацетилазу, которая обладает гистондеацетилазной активностью. Другие члены семейства включают HDAC 1-5 и 7-11. (De Ruijter et al., *Biochem. J.* 2003. 370; 737-749).

Известно, что HDAC6 деацетирует и связывается с α -тубулином, кортактином, белком теплового шока 90, β -катенином, регулируемым глюкозой белком 78 кДа, тяжелой цепью миозина 9, белком, родственным белку теплового шока 70, и гомологом dnaJ члена 1 подсемейства A (описано в Li et al, *FEBS J.* 2013, 280: 775-93; Zhang et al, *Protein Cell.* 2015, 6(1): 42-54). Заболевания, при которых ингибирование HDAC6 может иметь возможный положительный эффект, включают рак (описано в Aldana-Masangkay et al., *J. Biomed. Biotechnol.* 2011, 875824), а именно: множественную миелому (Hideshima et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102(24):8567-8572); рак легкого (Kamemura et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 374 (1):84-89); рак яичников (Bazzaro et al., *Clin. Cancer Res.* 2008, 14(22):7340-7347); рак молочной железы (Lee et al., *Cancer Res.* 2008, 68(18):7561-7569; Park et al., *Oncol. Rep.* 2011, 25: 1677-81; Rey et al., *Eur. J. Cell Biol.* 2011, 90: 128-35); рак предстательной железы (Seidel et al., *Biochem. Pharmacol.* 2015 (15)00714-5); рак поджелудочной железы (Nawrocki et al., *Cancer Res.* 2006, 66(7):3773- 3781); рак почки (Cha et al., *Clin. Cancer Res.* 2009, 15(3): 840-850); гепатоклеточный рак (Ding et al., *FEBS Lett.* 2013, 587:880-6; Kanno et al., *Oncol. Rep.* 2012, 28: 867-73); лимфомы (Ding et al., *Cancer Cell Int.* 2014, 14:139; Amengual et al., *Clin Cancer Res.* 2015, 21(20):4663-75); и лейкозы, такие как острый миелоидный лейкоз (AML) (Fiskus et al., *Blood* 2008, 112(7):2896-2905) и острый лимфобластный лейкоз (ALL) (Rodriguez-Gonzalez et al., *Blood* 2008, 112(11): Abstract 1923)).

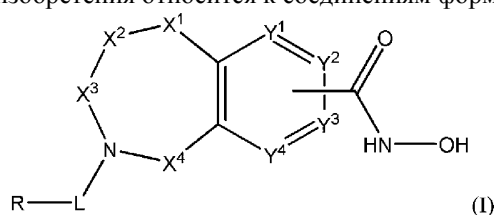
Ингибирование HDAC6 также может играть роль в сердечно-сосудистом заболевании, включая перегрузку давлением, хроническую ишемию и инфаркт- реперфузионное повреждение (Tannous et al., *Circulation* 2008, 117(24):3070-3078); бактериальной инфекции, включая инфекции, вызванные уropatогенными *Escherichia coli* (Dhakal и Mulve, *J. Biol. Chem.* 2008, 284(1):446-454); неврологических заболеваниях, вызванных накоплением внутриклеточных белковых агрегатов, таких как болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона (описано в Simoes-Pires et al., *Mol. Neurodegener.* 2013, 8: 7), или травмах центральной нервной системы, вызванных травмой тканей, нейронной или аксональной дегенерацией, вызванной окислительным стрессом (Rivieccio et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009, 106(46):19599-195604); и воспалительных и аутоиммунных заболеваниях посредством усиленной иммунной толерантности, опосредованной Т-клетками, по меньшей мере отчасти посредством влияния на регуляторные Т-клетки, включая ревматоидный артрит, псориаз, спондилоартрит, псориатический артрит, рассеянный склероз, волчанку, колит и болезнь "трансплантат против хозяина" (описано в Wang et al., *Nat. Rev. Drug Disc.* 2009 8(12):969-981; Vishwakarma et al., *Int. Immunopharmacol.* 2013, 16:72-8; Kalin et al., *J. Med. Chem.* 2012, 55:639-51); и фиброзном заболевании, включая фиброз почки (Choi et al., *Vascul. Pharmacol.* 2015 72:130-140).

Четыре ингибитора HDAC на данный момент одобрены для лечения некоторых раковых заболеваний. Это суберанилогидроксамовая кислота (Вориностат; Zolinza®) для лечения Т-клеточной лимфомы кожи и множественной миеломы; Ромидепсин (FK228; FR901228; Istodax®) для лечения периферической Т-клеточной лимфомы; Панобинонат (LBH-589; Farydak®) для лечения множественной миеломы; и белинонат (PXD101; Beleodaq®) для лечения периферической Т-клеточной лимфомы. Тем не менее, указанные лекарственные средства обладают ограниченной эффективностью и могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Таким образом, существует потребность в лекарственных средствах с улучшенным профилем безопасности и эффективности.

Учитывая комплексную функцию HDAC6, а также их потенциальную применимость для лечения пролиферативных заболеваний, неврологических заболеваний и воспалительных заболеваний, существует потребность в ингибиторах HDAC (например, ингибиторах HDAC6) с хорошими терапевтическими свойствами.

Краткое описание изобретения

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I



и их фармацевтически приемлемым солям,
 где X^1 представляет собой O;
 каждый X^2 и X^4 независимо представляет собой CR^1R^2 , C=O, S(O) или SO₂;
 X^3 представляет собой CR^1R^2 ;
 Y^1 и Y^4 не связаны с -C(O)NHOH и каждый независимо представляет собой N или CR^1 ;
 каждый Y^2 и Y^3 независимо представляет собой N или CR^1 , когда не связан с -C(O)NHOH, и Y^2 и Y^3 представляют собой C, когда связаны с -C(O)NHOH;
 L представляет собой -C(O)-, -C(O)(CR^1R^2)_m- или C(O)(CR^1R^2)_mO-, где L связан с атомом азота кольца через карбонильную группу;

R независимо представляет собой -H, -C₁-C₆-алкил, -C₂-C₆-алкенил, -C₄-C₈-циклоалкенил, -C₂-C₆-алкинил, -C₃-C₈-циклоалкил, -C₅-C₁₂-спироцикл, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, 3-12 членный спирогетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C₆-C₁₀-арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, спироцикл, гетероцикл, спирогетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более -OH, галогеном, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -CO₂R¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R¹, 3-24-членным гетероциклом, содержащим 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C₆-C₁₀-арилом или 5-24-членным гетероарилом, содержащим 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, при условии что R не связан с L через атом азота;

R¹ и R² независимо в каждом случае представляют собой -H, -R³, -R⁴, -C₁-C₆-алкил, -C₂-C₆-алкенил, -C₃-C₈-циклоалкенил, -C₂-C₆-алкинил, -C₃-C₈-циклоалкил, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C₆-C₁₀-арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -OH, галогена, -NO₂, -CN, -NHC₁-C₆-алкила, -N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆-алкил)₂, -N(C₁-C₆-алкил)S(O)₂R⁵, -S(O)₂(C₁-C₆-алкил), -(C₁-C₆-алкил)S(O)₂R⁵, -C(O)C₁-C₆-алкила, -CO₂C₁-C₆-алкила, -N(C₁-C₆-алкил)S(O)₂C₁-C₆-алкила или (CHR⁵)_nNR³R⁴, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR³, -NHR³, NR³R⁴, -S(O)₂N(R³)₂, -S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -NR³S(O)₂R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R⁵, 3-24-членного гетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C₆-C₁₀-арила или 5-24-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

или R¹ и R² могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием C₃-C₁₂-спироцикла, 3-12 членного спирогетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O или C₃-C₁₂-спироциклоалкенила;

или R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, могут объединяться с образованием 3-24-членного гетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C₃-C₈-циклоалкила, C₆-C₁₀-арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или C₃-C₈-циклоалкенила;

или R¹ и R², когда находятся на несмежных атомах, могут объединяться с образованием мостикового C₃-C₈-циклоалкила или 3-24-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

R¹ и R² независимо в каждом случае представляют собой -H, -C₁-C₆-алкил, -C₂-C₆-алкенил, -C₃-C₈-циклоалкенил, -C₂-C₆-алкинил, -C₃-C₈-циклоалкил, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NHC₁-C₆-алкил, -N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆-алкил)₂, -N(C₁-C₆-алкил)S(O)₂R⁵, -S(O)₂(C₁-C₆-алкил), -(C₁-C₆-алкил)S(O)₂R⁵, -C(O)C₁-C₆-алкил, -CO₂C₁-C₆-алкил, -N(C₁-C₆-алкил)S(O)₂C₁-C₆-алкил или (CHR⁵)_nNR³R⁴, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR³, -NHR³, NR³R⁴, -S(O)₂N(R³)₂, -S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -NR³S(O)₂R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R⁵, 3-24-членного гетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C₆-C₁₀-арила или 5-24-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием C_3 - C_{12} -спироцикла, 3-12-членного спирогетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, или C_3 - C_{12} -спироциклоалкенила;

или R^1 и R^2 могут объединяться с R^1 или R^2 на смежных атомах с образованием C_3 - C_{12} -гетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_6 - C_{10} -арила, 5-24-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или циклоалкенила;

или R^1 и R^2 могут объединяться с R^1 или R^2 на несмежных атомах с образованием мостикового C_3 - C_8 -циклоалкила или 3-24-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

R^3 и R^4 независимо в каждом случае представляют собой -H, $-C_1$ - C_6 -алкил, $-C_2$ - C_6 -алкенил, $-C_3$ - C_8 -циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 -алкинил, $-C_3$ - C_8 -циклоалкил, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_6 - C_{10} -арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6-алкил)$, $-(C_1-C_6-алкил)S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6-алкила$, $-CO_2C_1-C_6-алкила$ или $-(CHR^5)_nN(C_1-C_6-алкил)_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из -OH, галогена, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$, $-O(C_1-C_6-алкил)$, $-NH(C_1-C_6-алкил)$, $N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_6-алкила$, $-C(O)C_1-C_6-алкила$, $-CO_2C_1-C_6-алкила$, $-N(C_1-C_6-алкил)S(O)_2C_1-C_6-алкила$, $-S(O)R^5$, $-S(O)N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-N(C_1-C_6-алкил)S(O)R^5$, 3-24-членного гетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_6 - C_{10} -арила или 5-24-членного гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O;

R^5 независимо в каждом случае представляет собой -H, $-C_1$ - C_6 -алкил, $-C_2$ - C_6 -алкенил, $-C_3$ - C_8 -циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 -алкинил, $-C_3$ - C_8 -циклоалкил, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_6 - C_{10} -арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -OH, галогена, $-NO_2$, -CN, $-NH(C_1-C_6-алкил)$, $-N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6-алкил)$, $-S(O)_2N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-S(O)_2C_1-C_6-алкила$, $-C(O)C_1-C_6-алкила$, $-CO_2C_1-C_6-алкила$, $-N(C_1-C_6-алкил)SO_2C_1-C_6-алкила$, $-S(O)(C_1-C_6-алкил)$, $-S(O)N(C_1-C_6-алкил)_2$, $-N(C_1-C_6-алкил)S(O)(C_1-C_6-алкил)$ или $(CH_2)_nN(C_1-C_6-алкил)_2$;

каждый n независимо равен и в каждом случае представляет собой целое число от 0 до 6; и

каждый m независимо равен и в каждом случае представляет собой целое число от 1 до 6.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество. Фармацевтическая композиция может быть эффективна для лечения заболевания или нарушения, связанного с HDAC, например, модуляцией HDAC6, у субъекта, нуждающегося в этом. Фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

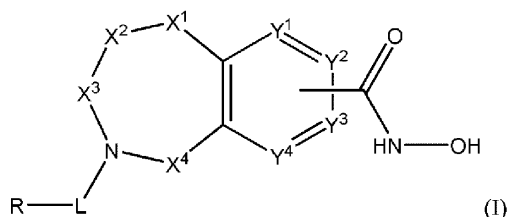
В настоящем изобретении также предложены соединения, которые подходят для ингибирования цинк-зависимых ферментов HDAC, например, HDAC6.

В настоящем изобретении дополнительно предложены соединения, которые могут ингибировать HDAC, например HDAC6. В некоторых вариантах реализации профиль эффективности и безопасности соединений согласно настоящему изобретению может быть улучшен относительно других известных ингибиторов HDAC (например, HDAC6). Кроме того, методика согласно настоящему изобретению имеет преимущество в том, что подходит для применения при разных типах заболеваний, включая рак и нервные заболевания. Дополнительные признаки и преимущества методики согласно настоящему изобретению будут очевидны специалисту в данной области по прочтении подробного описания изобретения, приведенного ниже.

Подробное описание изобретения

HDAC6 представляет собой цинкзависимую гистондеацетилазу, содержащую два каталитических домена. HDAC6 может взаимодействовать с негистонными белками, включая HSP90 и α -тубулин, и деацетилировать их. Ацетилирование HSP90 связано с потерей функции HSP90. HDAC6 также участвует в разрушении неправильно свернутых белков в качестве части агрегосомы. Соответственно, ингибирование HDAC6 может оказывать воздействие ниже по каскаду взаимодействий, что может играть роль в развитии конкретных заболеваний, таких как рак. В настоящем изобретении предложены ингибиторы HDAC, например HDAC6, и способы применения таких ингибиторов для лечения заболевания.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения описаны соединения формулы I



и их фармацевтически приемлемые соли, где R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Y³ и Y⁴ описаны выше.

Детали настоящего изобретения изложены в прилагаемом описании ниже. Несмотря на то, что возможно использование способов и материалов, сходных или эквивалентных описанным в настоящем документе, приведено описание иллюстративных способов и материалов. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и приложенной формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явным образом не указывает на иное. При отсутствии других определений все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимает средний специалист в области, к которой относится изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем описании, включены в него посредством ссылки во всей полноте.

Определения

Использование терминов в единственном числе (соотв. артиклям "a" и "an" в исходном тексте на английском языке) в настоящем документе относится к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере одному) объекту, обозначаемому этим термином. В качестве примера, "элемент" обозначает один элемент или более одного элемента.

Термин "и/или" в настоящем документе используют в значении "и" или "или", если не указано иное.

Понимают, что термин "необязательно замещенный" означает, что конкретный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, являющаяся необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например, чистый углеводород). В качестве альтернативы, та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она может, в любом месте на протяжении цепи, быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что конкретный химический фрагмент потенциально может содержать другие функциональные группы, но необязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы.

Термин "арил" относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые содержат 1-2 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклических и т.д.) ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одном положении (например, бифенил) или могут быть конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например, 1-5 заместителями, в любом месте присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -H, -галоген, -O-C₁-C₆-алкил, -C₁-C₆-алкил, -OC₂-C₆-алкенил, -OC₂-C₆-алкинил, -C₂-C₆-алкенил, -C₂-C₆ алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆-алкил, -C(O)C₁-C₆-алкил, -OC(O)OC₁-C₆-алкил, -NH₂, -NH(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)₂, -S(O)₂-C₁-C₆-алкил, -S(O)NHC₁-C₆-алкил и -S(O)N(C₁-C₆-алкил)₂. Заместители в свою очередь могут быть необязательно замещены. Кроме того, при наличии двух конденсированных колец арильные группы, определенные в настоящем документе, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры систем колец таких арильных групп включают инданил, инденил, тетрагидронафталенил и тетрагидробензоаннуленил.

Если конкретно не дано другое определение, "гетероарил" обозначает моновалентный моноциклический ароматический радикал, состоящий из 5-24 атомов кольца, или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, S, P и O, причем остальные атомы кольца представляют собой C. Гетероарил, определенный в настоящем документе, также обозначает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, S, P и O. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиазолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиазинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазол, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазилил, имидазо[1,2-b]пиазолил, фуоро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиазоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензозксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-

b)пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фууро[3,2-c]пиридинил, фууро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фууро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фууро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло [1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Более того, при наличии двух конденсированных колец гетероарильные группы, определенные в настоящей заявке, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры систем колец таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H--изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

"Алкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью. C₁-C₆-алкильные группы содержат 1-6 атомов углерода. Примеры C₁-C₆-алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, изопропил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, изопентил и неопентил.

Термин "алкенил" обозначает алифатическую углеводородную группу, содержащую углерод-углеродную двойную связь, которая может быть прямой или разветвленной и содержать от примерно 2 до примерно 6 атомов углерода в цепи. Алкенильные группы могут содержать от 2 до примерно 4 атомов углерода в цепи. Разветвленный обозначает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкенильной цепи. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил и изобутенил. C₂-C₆-алкенильная группа представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "алкинил" обозначает алифатическую углеводородную группу, содержащую углерод-углеродную тройную связь, причем указанная группа может быть прямой или разветвленной и содержать от примерно 2 до примерно 6 атомов углерода в цепи. Алкинильные группы могут содержать от 2 до примерно 4 атомов углерода в цепи. Разветвленный обозначает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкинильной цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропирил, н-бутирил, 2-бутирил, 3-метилбутирил и н-пентирил. C₂-C₆-алкинильная группа представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

Термин "циклоалкил" обозначает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октан или бицикло[2.2.2]октен. C₃-C₈-циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборан).

Термин "циклоалкенил" обозначает моноциклические неароматические ненасыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают, без ограничения, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и норборенил. C₃-C₈-циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода.

Термины "гетероцикл", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" относятся к моноциклическим или полициклическим 3-24-членным кольцам, содержащим углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, в которых нет делокализованных π-электронов (ароматичность), общих для атомов углерода кольца или гетероатомов. Гетероциклические кольца включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинила S-оксид, тиоморфолинила S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепенил, диазепинил, тропанил и гомотропанил. Гетероциклическое или гетероциклоалкильное кольцо также может быть конденсированным или мостиковым, например, может представлять собой бициклическое кольцо.

В контексте настоящего документа "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "карбонил" относится к функциональной группе, содержащей атом углерода, связанный с атомом кислорода при помощи двойной связи. В настоящем документе он может быть сокращен как "оксо", как C(O) или как C=O.

"Спироцикл" или "спироциклический" обозначает бициклические системы колец на основе углерода, в которых оба кольца соединены через один атом. Кольцо может быть различным по размеру и природе или идентичным по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогеп-

тан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. Один или более атомов углерода в спироцикле могут быть замещены гетероатомом (например, O, N, S или P). C₃-C₁₂-спироцикл представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода. Один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

Понимают, что термин "спироциклический гетероцикл" или "спирогетероцикл" обозначает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперадинил).

В настоящее изобретение также включены фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. Примеры "фармацевтически приемлемых солей" включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальциевые соли, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавиуларит, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, сетионат, лактат, лактобионат, лаурат, магниевые соли, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, соль N-метилглюкаминаммония, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, основной ацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триетиодид и валерат.

Термин "стереоизомеры" относится к группе соединений, которые содержат одинаковое количество и тип атомов и обладают одинаковыми типами связей между этими атомами, но отличаются по трехмерной структуре. Термин "стереоизомер" относится к любому члену указанной группы соединений.

Термин "диастереомеры" относится к группе стереоизомеров, которые не могут совпасть при наложении путем вращения вокруг одиночных связей. Например, цис- и транс- двойные связи, эндо- и экзо- замещение на бициклических системах колец и соединения, содержащие множественные стереогенные центры с различными относительными конфигурациями считаются диастереомерами. Термин "диастереомер" относится к любому члену указанной группы соединений. В некоторых представленных примерах путем синтеза может быть получен одиночный диастереомер или смесь диастереомеров. В некоторых случаях указанные диастереомеры были разделены, и в других случаях использована волнистая связь для обозначения структурного элемента, конфигурация которого может варьироваться.

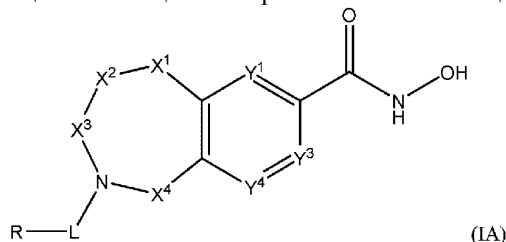
Термин "энантиомеры" относится к паре стереоизомеров, которые не совпадают при наложении зеркальными отображениями друг друга. Термин "энантиомер" относится к одному члену такой пары стереоизомеров. Термин "рацемический" относится к 1:1 смеси пары энантиомеров.

Термин "таутомеры" относится к группе соединений, которые содержат одинаковое количество и тип атомов, но отличаются по типам связей и находятся в равновесии относительно друг друга. "Таутомер" является одним членом такой пары стереоизомеров. Обычно изображают один таутомер, но понимают, что такая одиночная структура отображает все возможные таутомеры, которые могут существовать. Примеры включают енол-кетонную таутомерию. Когда изображен кетон, понимают, что и енольная, и кетонная формы являются частью настоящего описания.

"Эффективное количество", когда этот термин используют в связи с соединением, представляет собой количество, являющееся эффективным для лечения или предотвращения заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин "носитель", используемый в настоящем изобретении, включает носители, вспомогательные вещества и разбавители, и обозначает вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, вовлеченный в перенос или транспортировку фармацевтического агента от одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта. организме субъекта.

В другом варианте реализации настоящего изобретения описаны соединения формулы IA



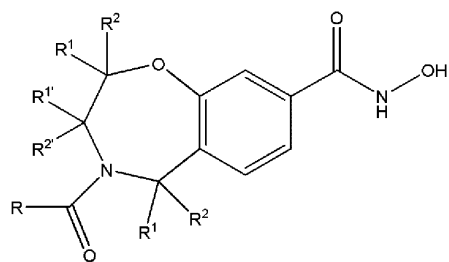
и их фармацевтически приемлемые соли; где R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y³ и Y⁴ такие, как определено выше для формулы I.

В одном варианте реализации соединений формулы IA X⁴ представляет собой CR¹R².

В другом варианте реализации соединений формулы IA X¹ представляет собой O и X⁴ представляет

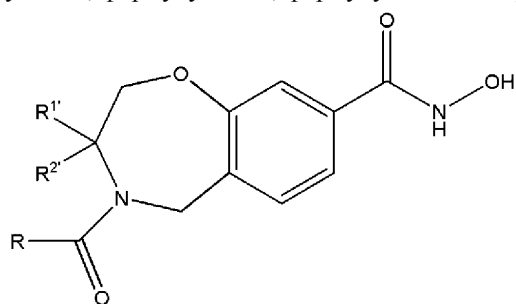
собой CR^1R^2 .

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения формулы IA могут иметь формулу IA-1

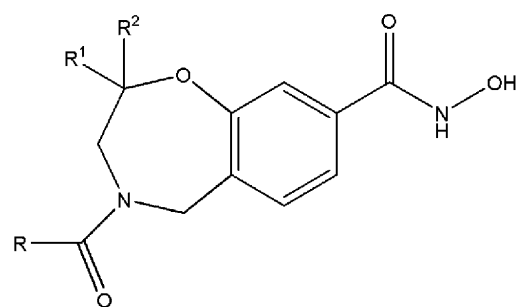


(IA-1).

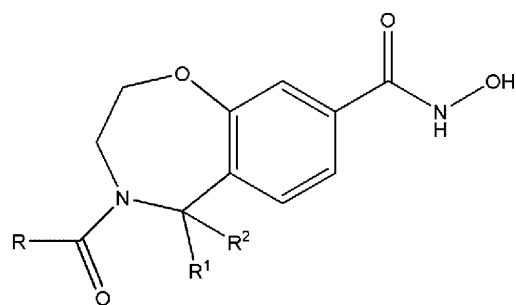
Например, в некоторых вариантах реализации формулы IA-1, соединения могут иметь формулу IA-1a, формулу IA-1b, формулу IA-1c, формулу IA-1d, формулу IA-1e или формулу IA-1f:



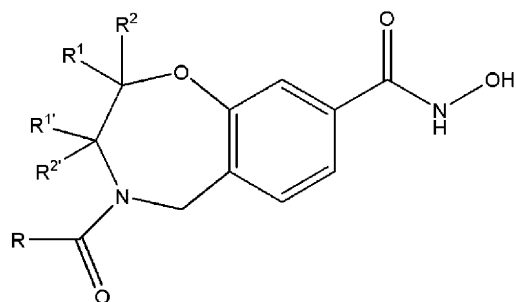
(IA-1a);



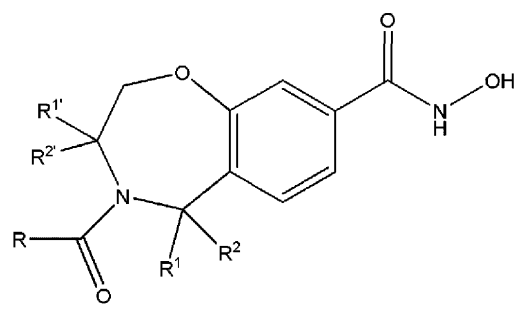
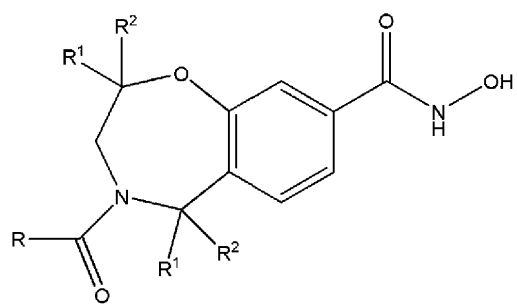
(IA-1b);



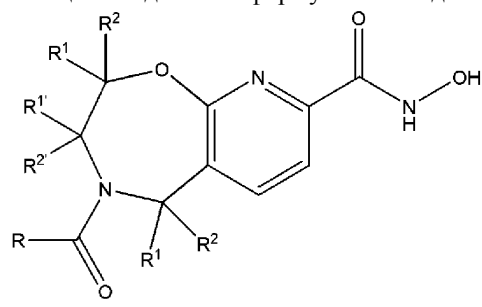
(IA-1c);



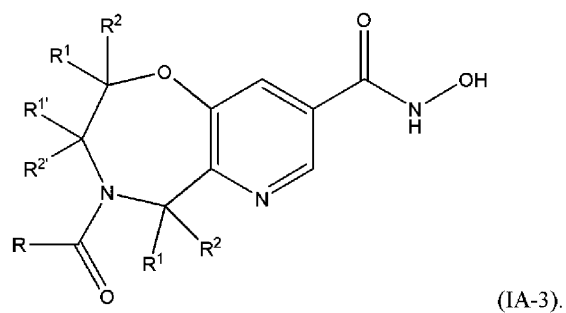
(IA-1d);



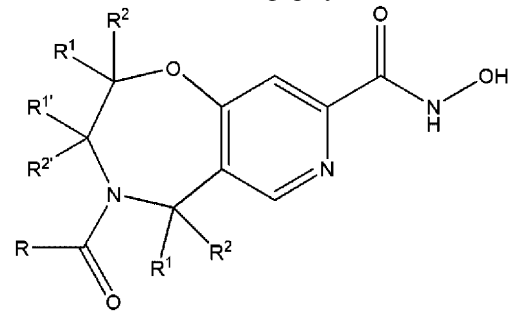
В других вариантах реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-2



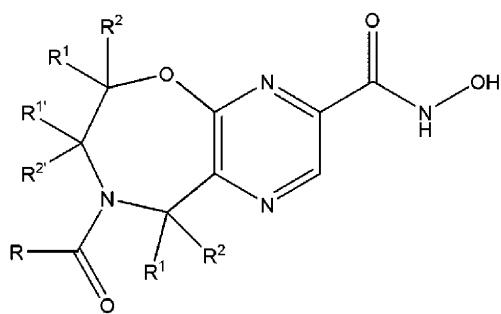
В других вариантах реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-3



В других вариантах реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-4

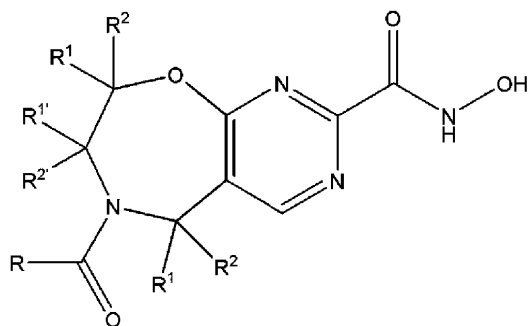


В других вариантах реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-5



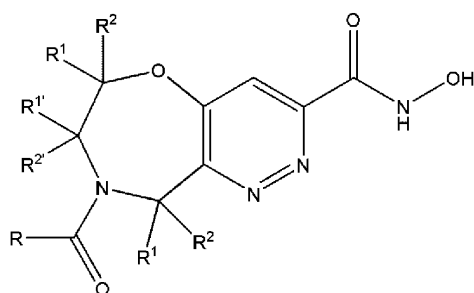
(IA-5).

В других вариантах реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-6



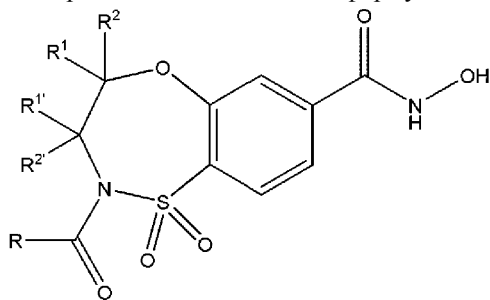
(IA-6).

В других вариантах реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-7



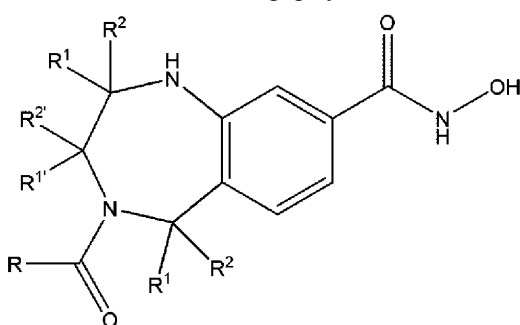
(IA-7).

В дополнительном варианте реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-9



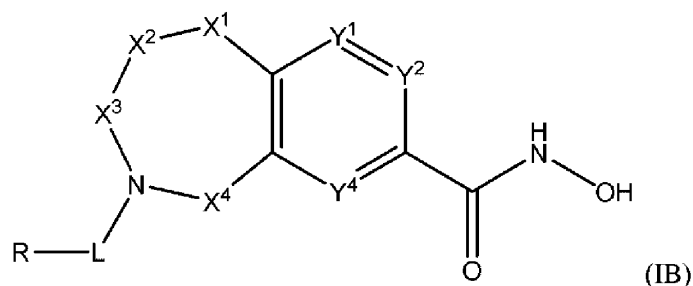
(IA-9).

В другом варианте реализации соединений формулы IA соединение имеет формулу IA-11



(IA-11).

В одном варианте реализации настоящего изобретения также раскрыты соединения формулы IB

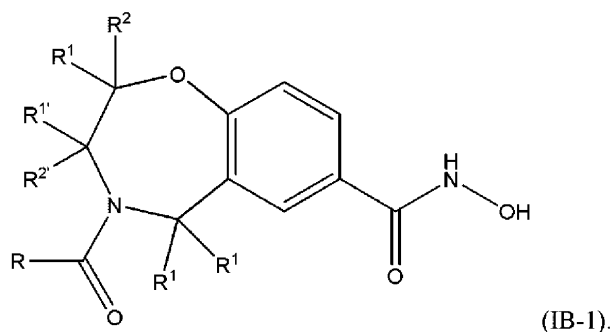


и их фармацевтически приемлемые соли, где R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y² и Y⁴ такие, как определено выше для формулы I.

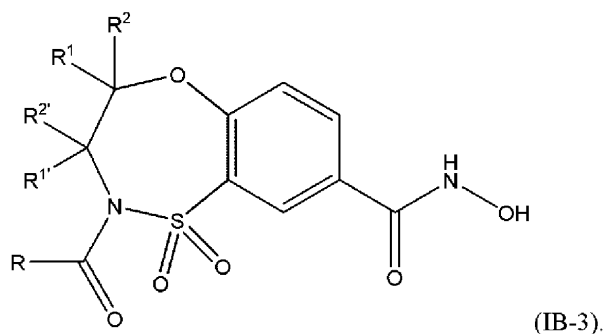
В одном варианте реализации соединений формулы IB X⁴ представляет собой CR¹R².

В другом варианте реализации соединений формулы IB X¹ представляет собой O и X⁴ представляет собой CR¹R².

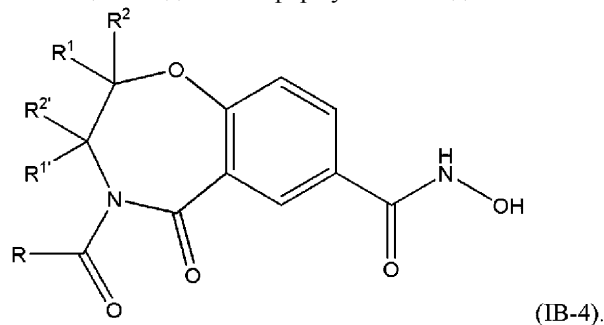
В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединения формулы IB могут иметь формулу IB-1



В других вариантах реализации соединений формулы IB соединение также может иметь формулу IB-3



В других вариантах реализации соединений формулы IB соединение имеет формулу (IB-4)



В некоторых вариантах реализации формулы (I) X¹ представляет собой O. В другом варианте реализации X¹ представляет собой O и X² представляет собой CR¹R². В еще одном варианте реализации X¹ представляет собой O, X² представляет собой CR¹R², и X³ представляет собой CR¹R². В другом варианте реализации X¹ представляет собой O, X² представляет собой CR¹R², X³ представляет собой CR¹R², и X⁴ представляет собой CR¹R². В еще одном варианте реализации X¹ представляет собой O, X² представляет собой CR¹R², X³ представляет собой CR¹R², X⁴ представляет собой CR¹R², Y¹ представляет собой CR¹. В другом варианте реализации X¹ представляет собой O, X² представляет собой CR¹R², X³ представляет собой CR¹R², X⁴ представляет собой CR¹R², Y¹ представляет собой CR¹, Y³ представляет собой CR¹. В еще одном варианте реализации X¹ представляет собой O, X² представляет собой CR¹R², X³ представляет собой CR¹R², X⁴ представляет собой CR¹R², Y¹ представляет собой CR¹, Y³ представляет собой CR¹ и Y⁴

В другом варианте реализации X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой CR^1R^2 , X^3 представляет собой CR^1R^2 , X^4 представляет собой CR^1R^2 , Y^1 представляет собой N, Y^3 представляет собой C, Y^4 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^1 , и L представляет собой $-C(O)(CR^1R^2)_m$. В другом варианте реализации X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой CR^1R^2 , X^3 представляет собой CR^1R^2 , X^4 представляет собой CR^1R^2 , Y^1 представляет собой N, Y^3 представляет собой C, Y^4 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^1 , L представляет собой $-C(O)(CR^1R^2)_m$, и R^1 представляет собой H или $-C_1-C_6$ -алкил. В другом варианте реализации X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой CR^1R^2 , X^3 представляет собой CR^1R^2 , X^4 представляет собой CR^1R^2 , Y^1 представляет собой N^1 , Y^3 представляет собой C, Y^4 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^1 , L представляет собой $-C(O)(CR^1R^2)_m$, и R^1 и R^2 , когда находятся на несмежных атомах, объединяются с образованием мостикового циклоалкила или гетероциклоалкила.

В другом варианте реализации X^1 представляет собой О, X^2 представляет собой CR^1R^2 , X^3 представляет собой CR^1R^2 , X^4 представляет собой CR^1R^2 , Y^1 представляет собой N, Y^3 представляет собой С, Y^4 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^1 , и L представляет собой $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$. В другом варианте реализации X^1 представляет собой О, X^2 представляет собой CR^1R^2 , X^3 представляет собой CR^1R^2 , X^4 представляет собой CR^1R^2 , Y^1 представляет собой N, Y^3 представляет собой С, Y^4 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^1 , L представляет собой $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$, и R^1 представляет собой Н или $-C_1-C_6$ -алкил. В другом варианте реализации X^1 представляет собой О, X^2 представляет собой CR^1R^2 , X^3 представляет собой CR^1R^2 , X^4 представляет собой CR^1R^2 , Y^1 представляет собой N, Y^3 представляет собой С, Y^4 представляет собой N, Y^2 представляет собой CR^1 , L представляет собой $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$, и R^1 и R^2 , когда находятся на несмежных атомах, объединяются с образованием мостикового циклоалкила или гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) X^2 представляет собой CR^1R^2 ; R^1 представляет собой -H или $-C_1-C_6$ -алкил; и R^2 представляет собой -H, $-R^3$, арил или $-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо, $-OR^3$, и $-NR^3R^4$.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) X^3 представляет собой CR^1R^2 ; R^1 представляет собой -H, или $-C_1-C_6$ -алкил; и R^2 представляет собой -H, гетероцикл или $-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, арила и $-OR^3$.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) R¹ и R² объединяются с атомом, к которому они оба присоединены, с образованием спироцикла. В другом варианте реализации R¹ и R² объединяются с атомом, к которому они оба присоединены, с образованием спирогетероцикла. В другом варианте реализации R¹ и R² объединяются с атомом, к которому они оба присоединены, с образованием спироциклоалкенила.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, объединяются с образованием гетероцикла. В другом варианте реализации R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, объединяются с образованием циклоалкила. В еще одном варианте реализации R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, объединяются с образованием циклоалкенила. В другом варианте реализации R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, объединяются с образованием пиримидина. В еще одном варианте реализации R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, объединяются с образованием пиримидина. В еще одном варианте реализации R¹ и R², когда находятся на смежных атомах, объединяются с образованием гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) R^1 и R^2 , когда находятся на несмежных атомах, объединяются с образованием мостикового циклоалкила. В другом варианте реализации R^1 и R^2 , когда находятся на несмежных атомах, объединяются с образованием мостикового циклоалкенила. В еще одном варианте реализации R^1 и R^2 , когда находятся на несмежных атомах, объединяются с образованием гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) $R^{1'}$ и $R^{2'}$ объединяются с атомом углерода, к кото-

рому они оба присоединены, с образованием спироцикла. В другом варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием спирогетероцикла. В еще одном варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием спироциклоалкенила.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на смежных атомах с образованием гетероцикла. В другом варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на смежных атомах с образованием циклоалкила. В еще одном варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на смежных атомах с образованием арила. В другом варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на смежных атомах с образованием гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O. В другом варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на смежных атомах с образованием циклоалкенила.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на несмежных атомах с образованием мостикового циклоалкила. В другом варианте реализации R^1 и R^2 объединяются с R^1 или R^2 на несмежных атомах с образованием мостикового гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) n имеет значение от 1 до 6. В другом варианте реализации n имеет значение от 0 до 5. В еще одном варианте реализации n имеет значение от 0 до 4. В еще одном варианте реализации n имеет значение от 1 до 4. В другом варианте реализации n имеет значение от 0 до 3. В еще одном варианте реализации n имеет значение от 0 до 2. В еще одном варианте реализации n равен 0 или 1. В другом варианте реализации n равен 1 или 2.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) m имеет значение от 1 до 6. В другом варианте реализации m имеет значение от 1 до 5. В еще одном варианте реализации m имеет значение от 1 до 4. В еще одном варианте реализации m имеет значение от 1 до 3. В другом варианте реализации m равен 1 или 2. В еще одном варианте реализации m равен 2 или 3. В еще одном варианте реализации m имеет значение от 2 до 4.

В некоторых вариантах реализации формулы (I) X^4 , X^2 и X^1 не являются все одновременно CR^1R^2 .

В некоторых вариантах реализации формулы (I) X^1 представляет собой O, X^2 представляет собой CR^1R^2 и X^4 представляет собой CR^1R^2 . В другом варианте реализации X^2 представляет собой $C=O$, X^4 представляет собой $C=O$ и X^1 представляет собой CR^1R^2 . В еще одном варианте реализации X^1 представляет собой NR^3 , X^2 представляет собой $C=O$ и X^4 представляет собой CR^1R^2 .

В иллюстративном варианте реализации соединение формулы I представляет собой:

4- (2, 2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -N-гидроксид-
2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
N-гидроксид-4- (2-метил-2- (пиридин-2-ил) пропаноил) -2, 3, 4, 5-
тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
4- (2, 6-диметилбензоил) -N-гидроксид-2, 3, 4, 5-
тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид
N-гидроксид-4- (3-метокси-2, 2-диметилпропаноил) -2, 3, 4, 5-
тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
4- (8-оксабицикло [3.2.1] октан-3-карбонил) -N-гидроксид-
2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
N-гидроксид-4- (3- (пропиламино) бензо [b] тиофен-2-карбонил) -
2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
4- (3- (диметиламино) бензо [b] тиофен-2-карбонил) -N-гидроксид-
2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
трет-бутил-7- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-
тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -5-окса-2-
азаспиро [3.4] октан-2-карбоксилат;
трет-бутил-7- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-

тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -5-тиа-2-азаспиро [3.4] октан-2-карбоксилат 5, 5-диоксид;

(S) -N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-4- (тетрагидрофуран-3-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (тетрагидрофуран-3-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

4-бензоил-N-гидрокси-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-пивалоил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

4-ацетил-N-гидрокси-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

4-формил-N-гидрокси-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

трет-бутил-3- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -3Н-спиро [изобензофуран-1, 4'-пиперидин] -1'-карбоксилат;

N-гидрокси-4- (8-азаспиро [4.5] декан-2-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

трет-бутил-8- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -2-азаспиро [4.5] декан-2-карбоксилат;

N-гидрокси-4- (2-азаспиро [4.5] декан-8-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

трет-бутил-6- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -2-азаспиро [4.4] нонан-2-карбоксилат;

N-гидрокси-4- (2-азаспиро [4.4] нонан-6-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (3Н-спиро [изобензофуран-1, 4'-пиперидин] -3-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;

трет-бутил-2- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -2Н-спиро [бензофуран-3, 4'-пиперидин] -1'-карбоксилат;

N-гидрокси-4- (2Н-спиро [бензофуран-3, 4'-пиперидин] -2-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

трет-бутил-3- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -2, 3-дигидроспиро [инден-1, 4'-пиперидин] -1'-карбоксилат;

4- (2, 3-дигидроспиро [инден-1, 4'-пиперидин] -3-карбонил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

трет-бутил-9- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -3-азаспиро [5.5] ундекан-3-карбоксилат;

трет-бутил-2- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -8-азаспиро [4.5] декан-8-карбоксилат;

N-гидрокси-4- (3-азаспиро [5.5] ундекан-9-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

N-гидрокси-4- (5-азаспиро [2.5] октан-1-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

N-гидрокси-4- (5-азаспиро [2.4] гептан-1-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

N-гидрокси-4- (6-азаспиро [2.5] октан-1-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

трет-бутил-1- (8- (гидроксикарбамоил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-4-карбонил) -6-азаспиро [2.5] октан-6-карбоксилат;

(R) -N-гидрокси-2-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

(R) -4-формил-N-гидрокси-2-метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

(R) -4-ацетил-N-гидрокси-2-метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -4-ацетил-N-гидрокси-2-метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-2-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -4-формил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-3,3-диметил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4-ацетил-N-гидрокси-3,3-диметил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -4-ацетил-N-гидрокси-3-изопропил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-3-изопропил-4- (1-метилциклобутан-1-
карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-
карбоксамид;

(S) -4-ацетил-N-гидрокси-3-изопропил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-3-изопропил-4- (1-метилциклобутан-1-
карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-
карбоксамид;

(R) -4-формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-3-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -4-ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -4- (1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-карбонил) -N-
гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-
карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (1-метоксициклопентан-1-карбонил) -3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(3S) -4- (1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-карбонил) -N-
гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-
карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (1-метоксициклобутан-1-карбонил) -3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- (3-метилоксетан-3-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- (оксетан-3-карбонил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -4- (1,1-диоксидотиетан-3-карбонил) -N-гидрокси-3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-4- (1-метоксициклопропан-1-карбонил) -3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-4- (2-метокси-2-метилпропаноил) -3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- (4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-
карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-
карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-4- (4-метокситетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -
3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-4- (1-метоксицилогексан-1-карбонил) -3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(3S) -4- (8-оксабицикло [3.2.1] октан-3-карбонил) -N-гидрокси-3-
метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(3S) -4- (2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -N-
гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-
карбоксаид;

(S) -4-формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -4-ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(S) -4- (1-ацетилпиперидин-4-карбонил) -N-гидрокси-3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(3S) -4- (1-ацетилпирролидин-3-карбонил) -N-гидрокси-3-метил-
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксаид;

(R) -N-гидрокси-5-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-7-карбоксаид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-7-карбоксаид;

(R) -N-гидрокси-5-метил-4- (тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-7-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил) -
2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-7-карбоксамид;

4- (циклогексанкарбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-
тетрагидропиридо [2,3-f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (циклогексанкарбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-
тетрагидропиридо [3,2-f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (циклогексанкарбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (4-метоксибензоил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (4-метоксибензоил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-7-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2- (4-метоксифенил) ацетил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2- (4-метоксифенил) ацетил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-7-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (4- (трифторметил) бензоил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (бензо [d] [1,3] диоксол-5-карбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (1H-индол-5-карбонил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (1-фенилциклопропан-1-карбонил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2- (4-метоксифенокси) ацетил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (3-метоксибензоил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (4- (дифторметокси) бензоил) -N-гидрокси-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (4-феноксибензоил) -2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2,3-дигидробензофуран-5-карбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-
тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2,4-диметоксибензоил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (бензофуран-5-карбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (4-морфолинобензоил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (циклопропанкарбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (циклобутанкарбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (1-метилциклогексан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2-фенилбутаноил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2-циклогексил-2-фенилацетил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (бицикло [4.2.0] окта-1 (6), 2,4-триен-7-карбонил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (2-фенилпропаноил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-4- (2-фенилпропаноил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (3-фенилпропаноил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2- (5-метокси-1H-индол-3-ил) ацетил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2- (1,1-диоксидотиоморфолино) пропаноил) -N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2- (4- (трифторметил) фенил) ацетил) -2,3,4,5-

тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (2-феноксифенил) ацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2- (3-хлорфенокси) ацетил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (4, 4, 4-трифторбутаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (циклопентанкарбонил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-изобутирил-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (1- (метилсульфонил) пиперидин-4-ил) ацетил) -
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (2-метилтиазол-4-ил) ацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2- (1, 1-диоксидотиоморфолино) ацетил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-морфолиноацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-метокси-2-фенилацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2- (4-фторфенил) пропаноил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2, 3-дигидро-1H-инден-2-карбонил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (3-фенилбутаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-феноксипропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (1-ацетилпиперидин-3-карбонил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-феноксипропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-фенилциклопропан-1-карбонил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (2-оксо-3- (трифторметил) пиридин-1 (2H) -

ил) ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2-изобутоксиацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (4,4-дифторциклогексан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (N-метил-N- (метилсульфонил) глицил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4- (2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2-циклопропилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (3-гидроксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2- (3-метоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2- (4-хлор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2-циклогексил-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2- (3,4-диметоксифенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

4- (2- ([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2-метил-2- (3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (2-метил-2- (нафталин-2-ил) пропаноил)-2,3,4,5-

тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (2-метоксифенил) -2-метилпропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-метил-2- (пиридин-3-ил) пропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2- (4-фторфенил) -2-метилпропаноил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2- (2, 3-дигидробензо [b] [1, 4] диоксин-6-ил) -2-
 метилпропаноил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-метил-2- (тиофен-2-ил) пропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (3- (4-метоксифенил) -2-фенилпропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (5-метил-1H-тетразол-1-ил) -2-фенилацетил) -
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-фенил-2- (1H-тетразол-1-ил) ацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-фенил-2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-
 ил) окси) ацетил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-гидрокси-3-метил-2-фенилбутаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (4-гидроксипиперидин-1-ил) -2-фенилацетил) -
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-фенил-2- (2, 2, 2-трифторэтокси) ацетил) -
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 4- (2- (трет-бутокси) -2-фенилацетил) -N-гидрокси-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-фенил-2- (1H-пиразол-1-ил) ацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-метокси-2-фенилпропаноил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2-фенокси-2-фенилацетил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4- (2- (2-оксопиперидин-1-ил) -2-фенилацетил) -

2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(4-изобутоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(4-метокси-2-(пиридин-2-ил)бутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(3,3-дифторциклопентан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(1-(1H-имидазол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(1-ацетилпирролидин-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-метилциклопентан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(2-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-фенилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(1-бензилциклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-метоксициклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(фенилсульфонил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(1-(4-фторфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(1-(4-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(4-метоксифенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(1-(2-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(3-метоксифенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(пирозин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-феноксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(1-(1H-пирозол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-(тиофен-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(3-метилоксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид;

8-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-2-изопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-2-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-4-формил-N-гидрокси-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-4-формил-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-формил-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-2-фенил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-2-фенил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -3- (трифторметил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-4- (оксетан-3-карбонил) -3- (трифторметил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -4,5-дигидро-2Н-спиро [бензо [f] [1,4] оксазепин-3,1'-циклопропан] -8-карбоксамид;

(S) -3-этил-N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-3-изопропил-4- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) ацетил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-3-изопропил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- ((1s,4R) -4-метоксициклогексан-1-карбонил) -3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- ((1r,4S) -4-метоксициклогексан-1-карбонил) -3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -4- (1-формилпиперидин-4-карбонил) -N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (3- (метоксиметил) оксетан-3-карбонил) -3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- ((R) -тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-4-(3-этилоксетан-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-4-(3-(4-фторфеноксипропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1S,4R)-4-(трифторметокси)циклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1R,4S)-4-(трифторметокси)циклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-4-((1S,3R)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-4-((1R,3S)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-4-(3-(бензилокси)циклобутан-1-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(3S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-N-гидрокси-4-(3-метоксипропаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

(S)-4-(4-фторбензоил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-

тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-3-метил-4-пропионил-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -4- (циклопропанкарбонил) -N-гидрокси-3-метил-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -4- (циклобутанкарбонил) -N-гидрокси-3-метил-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -4- (циклопентанкарбонил) -N-гидрокси-3-метил-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-4-изобутирил-3-метил-2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-4- (3-гидрокси-3-метилбутаноил) -3-метил-
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-4- (3-гидрокси-2, 2-диметилпропаноил) -3-метил-
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-4- (3-метокси-3-метилбутаноил) -3-метил-
 2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -4- (4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-карбонил) -N-гидрокси-3-
 метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (3S) -N-гидрокси-3-метил-4- (оксепан-4-карбонил) -2, 3, 4, 5-
 тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-3-метил-4- ((S) -2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-
 карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-
 карбоксамид;
 (S) -N-гидрокси-3-метил-4- ((R) -2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-
 карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-
 карбоксамид;
 (3S) -N-гидрокси-4- (2-изопропилтетрагидрофуран-3-карбонил) -
 3-метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (3S) -4- (5, 5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил) -N-гидрокси-
 3-метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-карбоксамид;
 (3S) -N-гидрокси-3-метил-4- (2-метилтетрагидрофуран-2-
 карбонил) -2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-
 карбоксамид;
 (3S) -4- ((2R) -7-оксабицикло [2.2.1] гептан-2-карбонил) -N-
 гидрокси-3-метил-2, 3, 4, 5-тетрагидробензо [f] [1, 4] оксазепин-8-

карбоксамид;

(3S)-4-((2S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1R,3S)-3-феноксициклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1S,3R)-3-феноксициклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((2R,3S)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(3-(2,2,2-трифторэтокси)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-4-((2S,4S)-2-изопропилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-бензоил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-(3-(4-фторфенил)-2,2-диметилпропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-

гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(3-этилоксетан-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-метил-1H-пиррол-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-метил-1H-индол-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)ацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

4-(3,5-бис(трифторметил)бензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(1-метил-1H-пиразол-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(2-мезитилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N8-гидрокси-N2,N2-диметил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-2,8-дикарбоксамид;

(R)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(R)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-

карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-изопропил-4- (оксетан-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-5-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(R) -N-гидрокси-5-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (3-метилоксетан-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- (оксетан-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- (3- (метоксиметил) оксетан-3-карбонил) -5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- ((S) -тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- ((R) -тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- ((S) -тетрагидрофуран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- ((R) -тетрагидрофуран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- ((1s,4R) -4-метоксициклогексан-1-карбонил) -5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-4- ((1r,4S) -4-метоксициклогексан-1-карбонил) -5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -N-гидрокси-5-метил-4- ((R) -3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-

(S) -N-гидрокси-3-метил-4- ((S) -3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид;

(S) -3-бензил-N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид; или

N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -2,3,4,5-тетрагидробензо [f] [1,4] оксазепин-8-карбоксамид.

карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(2R,5R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(2S,5S)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

В иллюстративном варианте реализации соединения формулы I представляет собой: (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-((трифторметокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

В другом варианте реализации настоящего изобретения соединения формулы I представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах реализации соединения представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах реализации соединения представляют собой (R)-энантиомер. В некоторых вариантах реализации (R)- или (S)-энантиомерная конфигурация может быть присвоена каждой молекуле. В других вариантах реализации (R)- или (S)-энантиомерная конфигурация не может быть присвоена молекулам, несмотря на энантиомерную очистку или разделение молекул. В других вариантах реализации соединения формулы I могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации

или цис- или транс-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, указанный циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что включены все таутомерные формы. В некоторых вариантах реализации цис- или транс-конфигурация может быть присвоена каждой молекуле. В других вариантах реализации цис- или транс-конфигурация не может быть присвоена молекулам, несмотря на химическую очистку или разделение диастереомеров.

Способы синтеза раскрытых соединений

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи ряда способов, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза изображены на схемах, приведенных ниже.

Соединения формулы I могут быть получены при помощи способов, известных в области органического синтеза, как частично изложено при помощи следующих схем синтеза и примеров. На схемах, описанных ниже, очевидно, что использованы защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химической структурой. Защитные группы используют в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", третье издание, Wiley, New York 1999). Такие группы удаляют на удобной стадии синтеза соединений при помощи способов, которые очевидны специалистам в данной области. Процессы отбора, а также условия реакций и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы I.

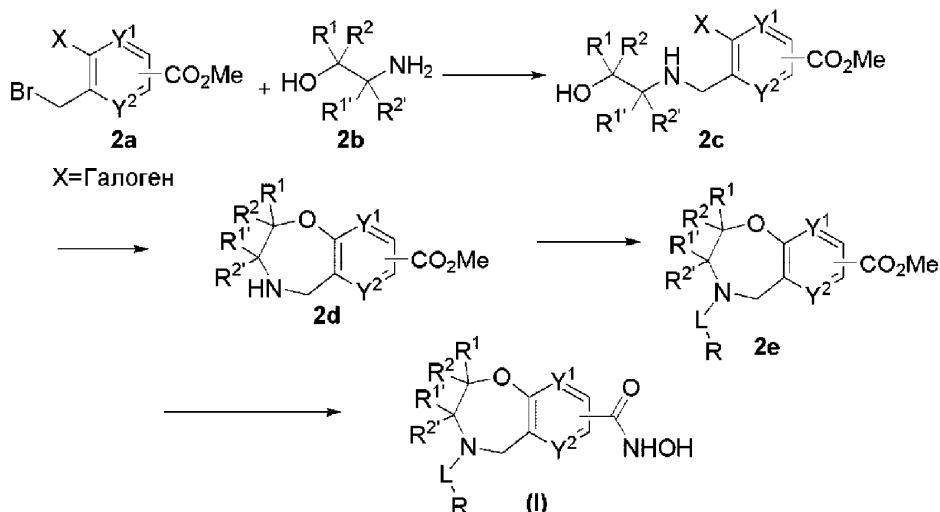
Специалистам в данной области будет понятно, если в соединениях формулы I содержится стереоцентр. Соответственно, в настоящее изобретение включены оба возможных стереоизомера (если не указано в синтезе) и включены не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно, чтобы соединение находилось в форме единичного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено путем стереоспецифичного синтеза или путем разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может быть осуществлено при помощи любого подходящего способа, известного в данной области. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" авторов E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены из исходных веществ, доступных из коммерческих источников, или синтезированы при помощи известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Получение соединений

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены при помощи ряда способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы при помощи способов, описанных ниже, а также способов синтеза, известных в области синтетической органической химии или их вариаций, которые будут очевидны специалистам в данной области. Такие способы включают способы, описанные ниже, но не ограничиваются ими. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы путем следования стадиям, обозначенным на Общих схемах 1, 2, 3, 4 и 5, которые включают различные последовательности сборки промежуточных соединений 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2m, 2n, 2o, 2p, 2q, 2r, 2s, 2t, 2u, 2v, 2w, 2x, 2y, 2z, 2aa, 2bb и 2cc. Исходные вещества либо доступны из коммерческих источников, либо получены при помощи известных методик, приведенных в литературных источниках или проиллюстрированных в настоящем документе.

Схема 1. Общий синтез сложных эфиров, тиоэфиров или сульфонов, описанных в настоящем документе.

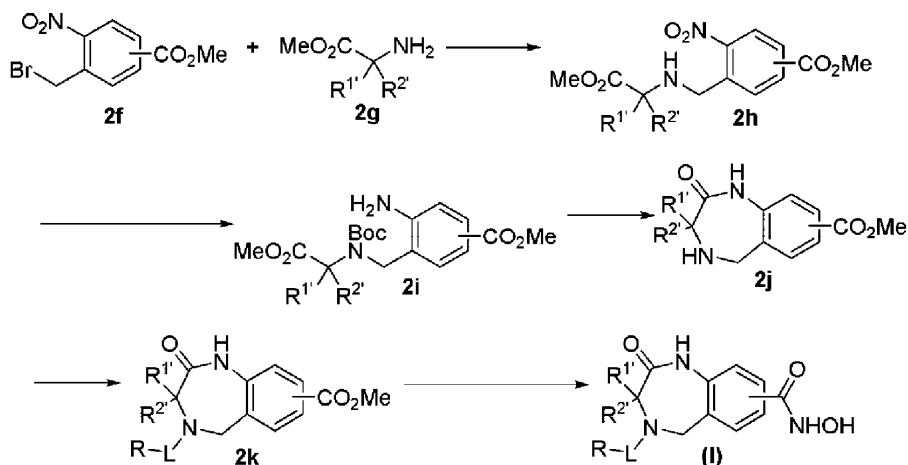


где L, R, R¹, R², R^{1'}, R^{2'}, Y¹ и Y² такие, как определено для формулы (I).

Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соедине-

ний 2a, 2b, 2c, 2d и 2e обозначен на Общей схеме 1. Нуклеофильное присоединение спирта 2b к Промежуточному соединению 2a с использованием основания, например, карбоната калия (K_2CO_3), в растворителе, например ацетонитриле (MeCN), приводит к получению Промежуточного соединения 2c. Циклизация Промежуточного соединения 2c в присутствии каталитического количества металлического катализатора, например йодида меди (CuI), ацетата палладия ($Pd(OAc)_2$) и т.д., и основания, например карбоната калия (K_2CO_3), в растворителе, например изoproпаноле (i-PrOH), необязательно при повышенной температуре приводит к получению Промежуточного соединения 2d. Ацилирование Промежуточного соединения 2d с ацилгалогенидом в присутствии основания, например гидрида натрия (NaH), и необязательно при повышенных температурах приводит к получению Промежуточного соединения 2e. В качестве альтернативы, сочетание карбоновой кислоты с Промежуточным соединением 2d в стандартных условиях реакции сочетания с применением реагента сочетания, например 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид-гексафторфосфата (НАТУ) или О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, например триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА, приводит к получению Промежуточного соединения 2e. Промежуточное соединение 2e также может быть получено путем проведения реакции между 2d и карбоновой кислотой и активирующим агентом, например хлоридом 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMTMM), в растворителе, например диметилформамиде (ДМФА). Обработка Промежуточного соединения 2e гидроксиламином и основанием, например водным раствором гидроксида натрия (вод. NaOH) в растворителе, например тетрагидрофуране (ТГФ) и/или метаноле (MeOH), приводит к получению соединений формулы (I).

Схема 2. Общий синтез амидов, описанных в настоящем документе.

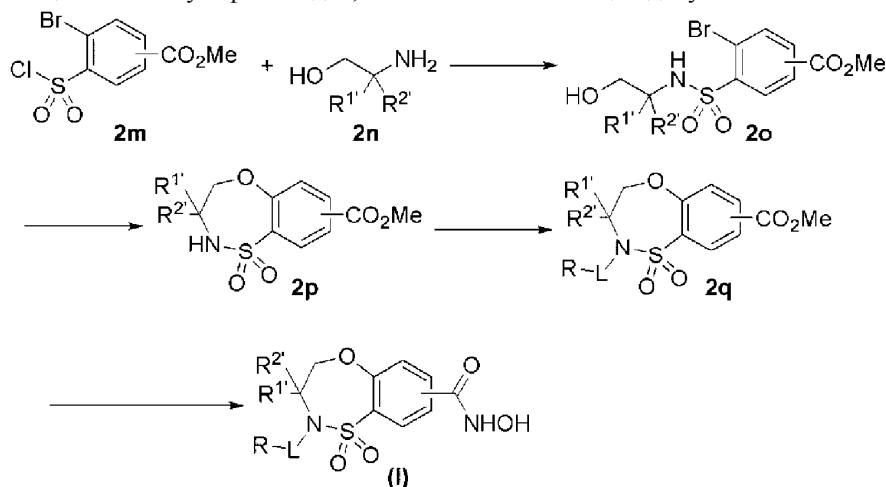


где L, R, R¹ и R² такие, как определено для формулы (I).

Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соединений 2f, 2g, 2h, 2i, 2j и 2k обозначен на Общей схеме 2. Нуклеофильное присоединение амина 2g к Промежуточному соединению 2f с использованием основания, например N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), и в растворителе, например MeCN, дихлорметане (ДХМ) или ДМФА, приводит к получению Промежуточного соединения 2h. Защита аминной группы в промежуточном соединении 2h при помощи обычной кислото-неустойчивой защитной группы (например, трет-бутоксикарбонила (Boc)) с использованием алкилхлорида и 4-диметиламинопиридина (DMAP), в растворителе, например ДХМ или тетрагидрофуране (ТГФ), с последующим гидрированием в присутствии металлического катализатора, например палладиевого катализатора на углеродном носителе, и газообразного водорода (H_2) в растворителе, например ДХМ, приводит к получению Промежуточного соединения 2i. Циклизация Промежуточного соединения 2i в присутствии основания, например карбоната калия (K_2CO_3), и в растворителе, например изoproпаноле (i-PrOH), необязательно при повышенной температуре приводит к получению Промежуточного соединения 2j. Ацилирование Промежуточного соединения 2j с ацилгалогенидом в присутствии основания, например гидрида натрия (NaH), и необязательно при повышенных температурах приводит к получению Промежуточного соединения 2k. В качестве альтернативы, сочетание карбоновой кислоты с Промежуточным соединением 2j в стандартных условиях сочетания с применением реагента сочетания, например 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид-гексафторфосфата (НАТУ) или О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-урония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, например триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА приводит к получению Промежуточного соединения 2k. Промежуточное соединение 2k также может быть получено путем проведения реакции между 2j и карбоновой кислотой и активирующим агентом, например хлоридом 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMTMM), в растворителе, например диметилформамиде (ДМФА). Обработка Промежуточного соединения 2k гидроксиламином и основанием, например водным раствором гидроксида натрия (вод. NaOH) в растворителе,

например тетрагидрофуране (ТГФ) и/или метаноле (MeOH), приводит к получению соединений формулы (I).

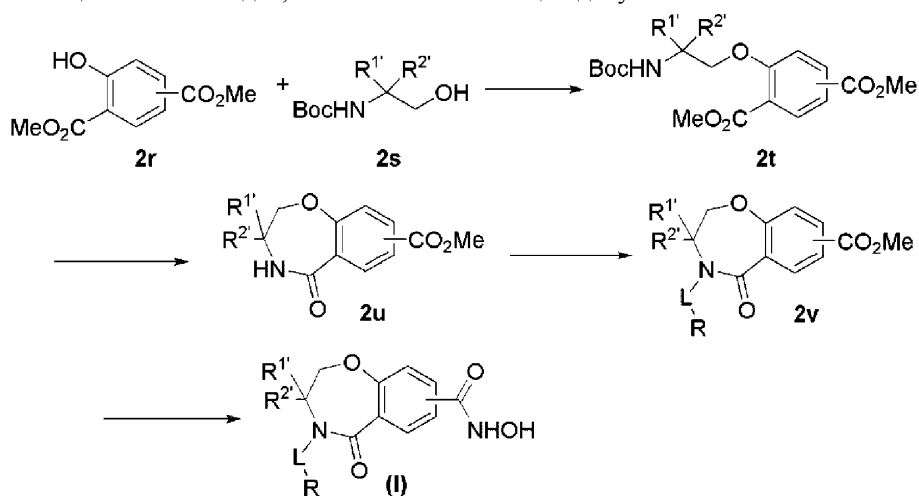
Схема 3. Общий синтез сульфонамидов, описанных в настоящем документе.



где L, R, R¹ и R² такие, как определено в формуле (I).

Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соединений 2m, 2n, 2o, 2p и 2q обозначен на Общей схеме 3. Сульфонилирование спирта 2n с Промежуточным соединением 2m в присутствии оксида металла, например MgO, и в растворителе, например ТГФ и или воде (H₂O), приводит к получению Промежуточного соединения 2o. Циклизация Промежуточного соединения 2o в присутствии основания, например метоксида натрия (NaOMe), и в растворителе, например метаноле (MeOH), i-PrOH и т.д., приводит к получению Промежуточного соединения 2p. Ацилирование Промежуточного соединения 2p с ацилгалогенидом в присутствии основания, например гидрида натрия (NaNH), и необязательно при повышенных температурах приводит к получению Промежуточного соединения 2q. В качестве альтернативы, сочетание карбоновой кислоты с Промежуточным соединением 2p в стандартных условиях сочетания с применением реагента сочетания, например 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид-гексафторфосфата (НАТУ) или О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-урония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, например триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА приводит к получению Промежуточного соединения 2q. Промежуточное соединение 2q также может быть получено путем проведения реакции между 2p и карбоновой кислотой и активирующим агентом, например хлоридом 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолина (DMTMM), в растворителе, например диметилформамиде (ДМФА). Обработка Промежуточного соединения 2q гидроксиламином и основанием, например водным раствором гидроксида натрия (вод. NaOH), в растворителе, например тетрагидрофуране (ТГФ) и/или метаноле (MeOH), приводит к получению соединений формулы (I).

Схема 4. Общий синтез амидов, описанных в настоящем документе.

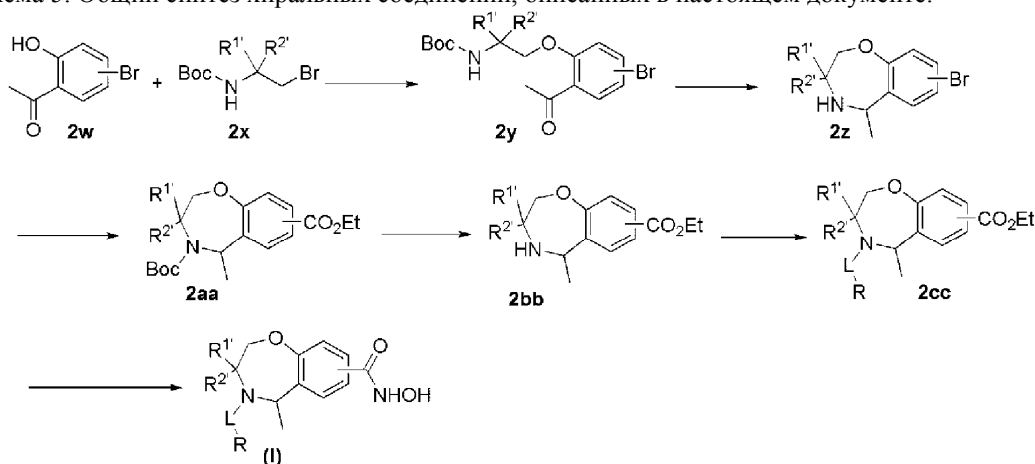


где L, R, R¹ и R² такие, как определено для формулы (I).

Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соединений 2r, 2s, 2t, 2u и 2v обозначен на Общей схеме 4. Промежуточное соединение 2t может быть получено путем алкилирования 2s с фенолом 2r с использованием реагента Мицунобу (например, диэтилазодикарбоксилата (DEAD) или диизопропилазодикарбоксилата (DIAD)) и трифенилфосфина в растворителе, на-

пример тетрагидрофуране (ТГФ), дихлорметане (ДХМ). Снятие защиты с промежуточного соединения 2t при помощи сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ) в растворителе, например дихлорметане (ДХМ), с последующей циклизацией в присутствии основания, например триэтиламина (Et_3N), и необязательно в растворителе, например ТГФ, MeOH и т.д., при повышенной температуре приводит к получению Промежуточного соединения 2u. Ацилирование Промежуточного соединения 2u с ацилгалогенидом в присутствии основания, например гидроксида натрия (NaH), и необязательно при повышенных температурах приводит к получению Промежуточного соединения 2v. В качестве альтернативы, сочетание карбоновой кислоты с Промежуточным соединением 2u в стандартных условиях сочетания с применением реагента сочетания, например 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид-гексафторфосфата (НАТУ) или О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-урония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, например триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА, приводит к получению Промежуточного соединения 2v. Промежуточное соединение 2v также может быть получено путем проведения реакции между 2u и карбоновой кислотой и активирующим агентом, например хлоридом 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMTMM), в растворителе, например диметилформамиде (ДМФА). Обработка Промежуточного соединения 2v гидроксиламинном и основанием, например водным раствором гидроксида натрия (вод. NaOH) в растворителе, например тетрагидрофуране (ТГФ) и/или метаноле (MeOH), приводит к получению соединений формулы (I).

Схема 5. Общий синтез хиральных соединений, описанных в настоящем документе.



где L, R, $\text{R}^{1'}$ и $\text{R}^{2'}$ такие, как определено в формуле (I).

Общий путь получения целевых молекул формулы (I) с использованием промежуточных соединений 2w, 2x, 2y, 2z, 2aa, 2bb и 2cc обозначен на Общей схеме 5. Алкилирование фенола 2w с Промежуточным соединением 2x с использованием йодида калия (KI) и основания, например карбоната калия (K_2CO_3), в растворителе, например MeCN, ТГФ и т.д., приводит к получению Промежуточного соединения 2y. Снятие защиты с Промежуточного соединения 2y при помощи сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в растворителе, например дихлорметане (ДХМ) с последующей циклизацией путем внутримолекулярного восстановительного аминирования в присутствии борогидрида натрия или цианоборогидрида натрия в растворителе, например ТГФ, MeOH и т.д., приводит к получению Промежуточного соединения 2z. Защита аминной группы в промежуточном соединении 2z при помощи обычной кислото-неустойчивой защитной группы (например, трет-бутоксикарбонила (Boc)) с использованием алкилхлорида и необязательно 4-DMAP в растворителе например ДХМ или тетрагидрофуране (ТГФ), с последующим карбонилированием в присутствии металлического катализатора, например дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II), и газообразной моноокси углерода (CO) в растворителе, например ДХМ, приводит к получению Промежуточного соединения 2aa. Снятие защиты с промежуточного соединения 2aa при помощи сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (ТФУ), в растворителе, например дихлорметане (ДХМ), приводит к получению Промежуточного соединения 2bb. Ацилирование Промежуточного соединения 2bb с ацилгалогенидом в присутствии основания, например гидроксида натрия (NaH), и необязательно при повышенных температурах приводит к получению Промежуточного соединения 2cc. В качестве альтернативы, сочетание карбоновой кислоты с Промежуточным соединением 2bb в стандартных условиях сочетания с применением реагента сочетания, например 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид-гексафторфосфата (НАТУ) или О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметил-урония-гексафторфосфата (НВТУ), и основания, например триэтиламина или N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе, например дихлорметане или ДМФА приводит к получению Промежуточного соединения 2cc. Промежуточное соединение 2cc также может быть получено путем проведения реакции между 2bb и карбоновой кислотой и активирующим агентом, например хлоридом 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMTMM), в растворителе, например диметилформамиде (ДМФА). Обработка Промежуточного соединения 2cc гид-

роксиламином и основанием, например водным раствором гидроксида натрия (вод. NaOH), в растворителе, например тетрагидрофуране (ТГФ) и/или метаноле (MeOH), приводит к получению соединений формулы (I). Способы применения раскрытых соединений Настоящее изобретение относится к композициям, способным модулировать активность (например, ингибировать) HDAC, например HDAC6. Также настоящее изобретение относится к терапевтическому применению таких соединений.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предотвращения заболевания, связанного с модуляцией HDAC6. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание представляет собой раковое заболевание, нейродегенеративное заболевание, нарушение нервно-психического развития, воспалительное или аутоиммунное заболевание, инфекцию, нарушение метаболизма, гематологическое заболевание или сердечнососудистое заболевание. В некоторых вариантах реализации указанное соединение ингибирует гистондеацетилазу. В другом варианте реализации указанное соединение ингибирует цинк-зависимую гистондеацетилазу. В другом варианте реализации указанное соединение ингибирует изоферментную цинк-зависимую гистондеацетилазу HDAC6.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение ингибирует гистондеацетилазу. В другом варианте реализации указанное соединение ингибирует цинк-зависимую гистондеацетилазу. В другом варианте реализации указанное соединение ингибирует изоферментную цинк-зависимую гистондеацетилазу HDAC6.

Раскрытое в настоящем документе соединение можно вводить в эффективных количествах для лечения или предотвращения нарушения и/или предотвращения его развития у субъектов.

Введение раскрытых в настоящем документе соединений можно осуществлять при помощи любого способа введения терапевтических агентов. Такие способы включают системное или местное введение, например пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, вагинальный, буккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от способа введения, раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, лекарственные формы для инъекций, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, растворы, суспензии или подобные, иногда в единичных дозировках, и находятся в соответствии со стандартными фармацевтическими практиками. Сходным образом их также можно вводить во внутривенной (болюсной и инфузионной), интраперитонеальной, подкожной или внутримышечной форме, все из которых хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие Соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенную воду, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, натрий, сахарин, глюкозу и/или глицин; б) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее магниевую или кальциевую соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также в) связующее вещество, например алюмосиликат магния, крахмальную пасту, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, натуральные и синтетические смолы, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, если требуется; г) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлозу, бентонит, ксантановую камедь, альгиновую кислоту или ее натриевую соль, или шипучие смеси; д) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; е) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Твин 80, Лабрасол, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или ж) агент, усиливающий абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил- циклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие, особенно инъекционные, композиции могут быть приготовлены, например, путем разбавления, диспергирования и т.д. Например, раскрытое в настоящем документе соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и подобными, с тем, чтобы таким образом сформировать изотонический раствор или суспензию для инъекций. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или сывороточные белки могут быть использованы для солюбилизации соединений, раскрытых в настоящем документе.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, также могут быть составлены в форме суппозитория, который может быть приготовлен из жирных эмульсий или суспензий; с применением полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, также могут быть введены в форме липосомных

систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, крупные моноламеллярные везикулы и мультламеллярные везикулы. Липосомы могут быть составлены из ряда фосфолипидов, включая холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах реализации пленку, состоящую из липидных компонентов, гидрируют водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, заключающего в себе лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, также могут быть доставлены в организм с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены соединения, раскрытые в настоящем документе. Указанные соединения также могут быть присоединены к растворимым полимерам, которые используют в качестве наводимого носителя лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксизтиласпанамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Более того, соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть присоединены к классу биоразлагаемых полимеров, которые подходят для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислоте, полиэпсилонкапролактону, полигидроксимасляной кислоте, полиортоэфирам, полиацеталам, полидигидропиранам, полицианоакрилатам и поперечно-сшитым или амфипатическим блок-сополимерам гидрогелей. В одном варианте реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, не связаны с полимером, например полимером поликарбоневой кислоты или полиакрилатом, при помощи ковалентной связи.

Парентеральное введение путем инъекции в целом используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Лекарственные формы для инъекций могут быть приготовлены в обычных формах, либо в форме жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции могут быть приготовлены согласно общепринятым способам смешивания, гранулирования или покрытия оболочкой, соответственно, и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20% раскрытого в настоящем документе соединения по массе или объему.

Режим дозирования с применением соединения, раскрытого в настоящем документе, выбирают, исходя из ряда факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и медицинское состояние пациента, тяжести состояния, которое подвергают лечению, пути введения, почечной или печеночной функции пациента и конкретного раскрытого соединения, которое применяют. Лечащий врач или ветеринар, являющийся средним специалистом в своей области, сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования патологического состояния.

Эффективные величины дозы соединений, раскрытых в настоящем документе, при применении для достижения указанных эффектов, варьируют от примерно 0,5 мг до примерно 5000 мг раскрытого соединения, необходимого для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг соединения, раскрытого в настоящем документе, или в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте реализации композиции находятся в форме таблетки, на которую может быть нанесена риска.

Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, считают, что соединения согласно настоящему изобретению могут ингибировать HDAC, такие как HDAC6, путем взаимодействия с ионом цинка (Zn^{2+}) на активном участке белка через группу гидроксисамой кислоты, связанную с ароматическим кольцом соединения. Связывание может предотвратить взаимодействие иона цинка с его естественными субстратами, что таким образом ингибирует фермент.

Примеры

Настоящее описание далее проиллюстрировано при помощи следующих примеров и примеров синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение в объеме или сущности конкретными методиками, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры приведены в целях иллюстрирования конкретных вариантов реализации, и что не предполагается какое-либо ограничение объема настоящего изобретения указанными примерами. Также следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам реализации, модификациям и эквивалентам указанных примеров, которые могут представиться специалистам в данной области, без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема охраны прилагаемой формулы изобретения.

Настоящее изобретение включает ряд уникальных признаков и преимуществ по сравнению с другими ингибиторами ферментов HDAC, например HDAC6. Например, в настоящее изобретение включен уникальный класс низкомолекулярных терапевтических агентов формулы I. Соединения были разрабо-

таны с использованием информации о кристаллической структуре комплексов лиганд-белок HDAC, а также усовершенствованных компьютерных химических инструментов. Такие методики позволили разработать новые химические остовы, которые были улучшены в несколько раз для оптимизации ключевых средств распознавания между лигандом и рецептором, которые, как известно, необходимы для активности.

Определения, использованные в следующих примерах и других частях настоящего документа:

Woc: трет-бутоксикарбонил

WOP: (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония

гексафторфосфат

CCl₄: тетрахлорметан

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

CH₂Cl₂: метилхлорид, дихлорметан

CO (газ): газообразный монооксид углерода

Cs₂CO₃: карбонат цезия

CuI: йодид меди (I)

DIEA: диизопропилэтиламин

DMA: диметилацетамид

DMC: 2-хлор-1,3-диметилимидазолия хлорид

DMFA: N,N-диметилформамид

DMCO: диметилсульфоксид

DMTMM: 4-(4,6-Диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолия хлорид

Et₃N: триэтиламин

Et₂O: диэтиловый эфир

EtOAc: этилацетат

ч: часы

H₂O: вода

NATU: 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид-гексафторфосфат

NBTU: N,N,N',N'-тетраметил-О-(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат

HCl: хлористоводородная кислота

N₄NHCO₃: бикарбонат аммония

Johnphos: (2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин

K₂CO₃: карбонат калия

m-CPBA: 3-хлорпербензойная кислота

MeCN: ацетонитрил

MeOH: метанол

MgSO₄: сульфат магния

мин: минуты

Na(CN)BH₃: цианоборогидрид натрия

Na₂SO₄: сульфат натрия

NaHCO₃: бикарбонат натрия

NaHSO₄: гидросульфат натрия

NaOH: гидроксид натрия

NBS: N-бромсукцинимид

NH₂OH: гидроксилламин

NH₄Cl: хлорид аммония

NH₄HCO₃: бикарбонат аммония

Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)-дихлорметана

Pd(OAc)₂: ацетат палладия(II)

пет. эфир: петролейный эфир

t-BuOK: трет-бутоксид калия

преп-ВЭЖХ: препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография

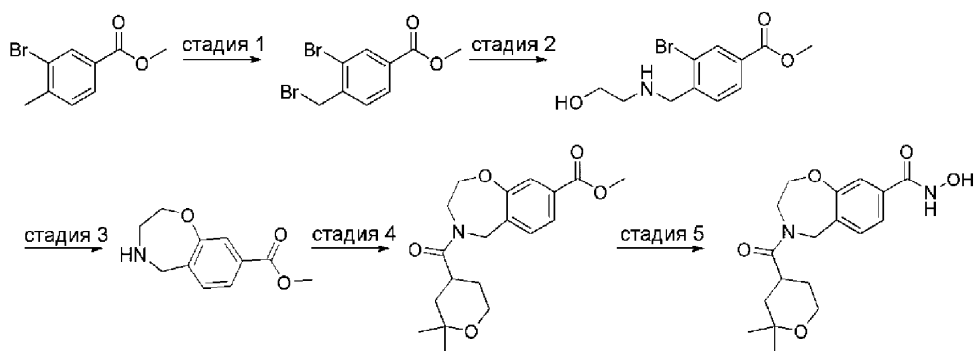
преп-СЖХ: препаративная сверхкритическая жидкостная хроматография

преп-ТСХ: препаративная тонкослойная хроматография

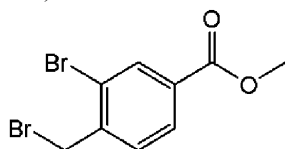
ТФУ: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

Пример 1. Получение 4-[(2,2-диметилоксан-4-ил)карбонил]-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксамида

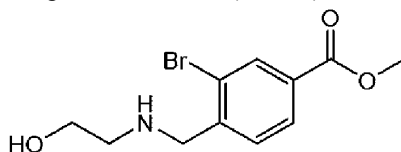


Стадия 1. Метил-3-бром-4-(бромметил)бензоат



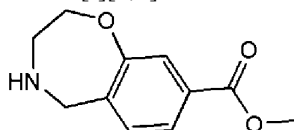
Метил-3-бром-4-метилбензоат (25 г, 109,14 ммоль, 1 экв), NBS (21,5 г, 120,80 ммоль, 1,11 экв), бензоилпероксид (146 мг, 0,57 ммоль, 0,01 экв) и CCl_4 (120 мл) помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 85°C на масляной бане. Полученную смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:10) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (20 г) и использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. Метил-3-бром-4-((2-гидроксиэтиламино)метил)бензоат



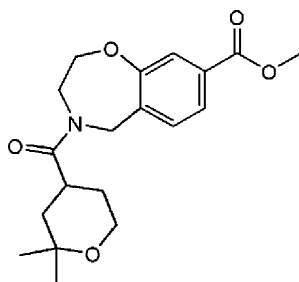
Метил-3-бром-4-(бромметил)бензоат (20 г, 64,94 ммоль, 1 экв), карбонат калия (26,9 г, 194,63 ммоль, 3 экв), MeCN (100 мл) и 2-аминоэтан-1-ол (4,76 г, 77,93 ммоль, 1,20 экв) помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при -5°C . Полученную смесь концентрировали под вакуумом, промывали водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом и помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл. (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:20) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (16 г, выход 56% за 2 стадии). МС: (ES, m/z): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



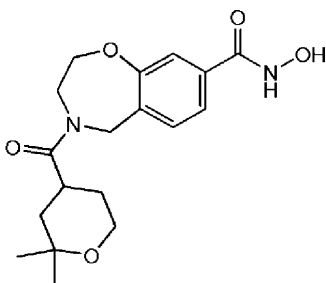
Метил-3-бром-4-[(2-гидроксиэтил)амино]метилбензоат (7 г, 2 429 ммоль, 1 экв), карбонат калия (6,6 г, 47,75 ммоль, 1,97 экв), CuI (912 мг, 4,79 ммоль, 0,20 экв) и изопропанол (100 мл) помещали в круглодонную колбу вместимостью 250 мл. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Раствор охлаждали и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде желтого масла (3 г, выход 60%). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ (ppm): 7,70-7,68 (t, 2H), 7,26-7,22 (t, 1H), 4,13-4,09 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,30-3,28 (t, 2H). МС: (ES, m/z): 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Метил-4-[(2,2-диметилоксан-4-ил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат



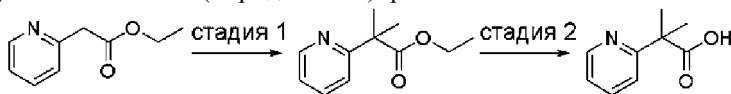
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали 2,2-диметилоксан-4-карбоновую кислоту (31 мг, 0,19596 ммоль, 1 экв), метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (40 мг, 0,19303 ммоль, 1 экв), ВОР (130 мг, 0,29647 ммоль, 1,50 экв), Et₃N (30 мг, 0,29647 ммоль, 1,50 экв) и ДМФА (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 45°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 10°C с помощью водно-ледяной бани. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH₄Cl/H₂O. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:5) с получением титulyного соединения в виде желтого масла (60 мг). МС: (ES, m/z): 348 [M+H]⁺.

Стадия 5. 4-[(2,2-Диметилоксан-4-ил)карбонил]-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксамид

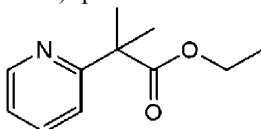


В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали метил-4-[(2,2-диметилоксан-4-ил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (60 мг, 0,17 ммоль, 1 экв), NH₂OH (50% в воде, 343 мг, 30 экв), вод. 1 н. NaOH (0,346 мл, 2 экв) и MeOH/ТГФ (1:4, 2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Значение pH раствора доводили до 6 при помощи HCl (3 н.). Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/10 ммоль NH₄HCO₃; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 47% В за 7 мин.; Detector, УФ 254 нм) с получением титulyного соединения в виде твердого белого вещества (32 мг, выход 53%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,18 (s, 1H), 7,37-7,49 (m, 1H), 7,30-7,32 (t, 2H), 4,68-4,89 (m, 1H), 4,59-4,61 (d, 1H), 4,20-4,24 (t, 1H), 4-4,05 (m, 1H), 3,92-3,94 (d, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,57-3,59 (t, 2H), 3-3,13 (t, 1H), 1,26-1,44 (m, 4H), 1,18-1,19 (d, 3H), 1,04-1,12 (t, 3H). МС: (ES, m/z): 349 [M+H]⁺.

Пример 2. Получение 2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропановой кислоты

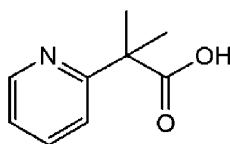


Стадия 1. Этил-2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропаноат



Во флакон вместимостью 40 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали этил-2-(пиридин-2-ил)ацетат (500 мг, 3,03 ммоль, 1 экв), ТГФ (10 мл) и t-BuOK (7,5 мл, 2,50 экв, 1M). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 20°C. После этого по каплям добавляли йодметан (3,4 г, 23,95 ммоль, 8 экв) при перемешивании при 0°C в течение 10 мин. Смесь оставляли для прохождения реакции еще на 3 ч при 20°C. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали солевым раствором (2×20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титulyного соединения в виде желтого масла (500 мг, выход 85%). МС: (ES, m/z): 194 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-2-(пиридин-2-ил)пропановая кислота

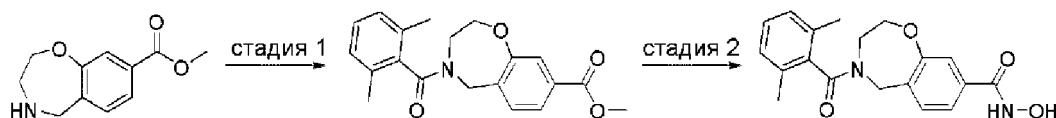


В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропаноат (4 г, 22,32 ммоль, 1 экв), MeOH (50 мл), воду (15 мл) и NaOH (4,1 г, 102,50 ммоль, 5 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 20°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Значение pH раствора довели до 2 при помощи 2 н. HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл), промывали солевым раствором (2×50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 166 [M+H]⁺.

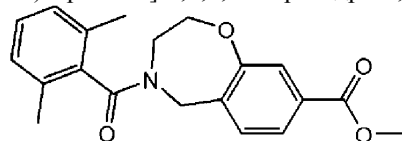
Таблица 1. Следующее соединение было получено согласно способам, описанным в примерах 1 и 2

Структура	Обнаруж. М+Н	¹ H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 356 [M+H] ⁺	11,13-11,20 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,24 (s, 2H), 3,27-3,34 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,66 (s, 6H)

Пример 3. Получение 4-[(2,6-диметилфенил)карбонил]-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксамида

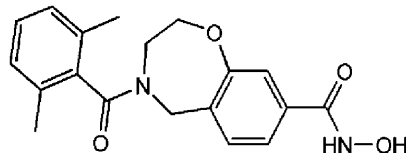


Стадия 1. 4-[(2,6-Диметилфенил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат



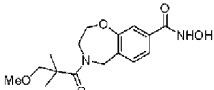
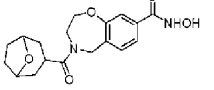
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (72,45 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) и CH₂Cl₂ (8 мл). После этого добавляли DIEA (124,24 мг, 0,96 ммоль, 2 экв) и DMC (97,98 мг, 1,20 экв) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. К смеси по каплям добавляли 2,6-диметилбензойную кислоту (100 мг, 0,67 ммоль, 1 экв) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (2 мл). Полученный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петroleumный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (86 мг, выход 72%). МС: (ES, m/z): 340 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-[(2,6-Диметилфенил)карбонил]-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксамида

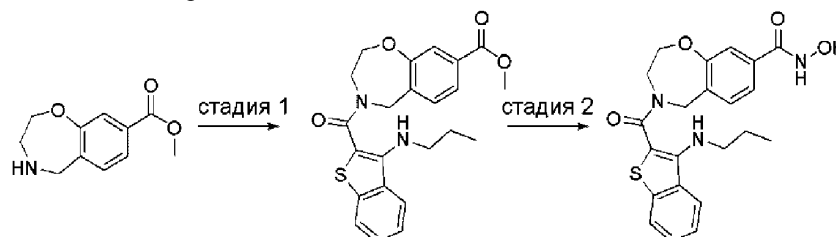


В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-4-[(2,6-диметилфенил)карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (86 мг, 0,25 ммоль, 1 экв), MeOH/ТГФ (1:4, 1,5 мл), NH₂OH (50% в воде, 418 мг, 12,68 ммоль, 50 экв), вод. 1 н. NaOH (0,51 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C с помощью водно-ледяной бани. Значение pH раствора довели до 6 при помощи HCl (6 н.). Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: HSS C18 OBD, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, удержание 0,6 мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (36 мг, выход 31%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,21 (s, 1H), 7,05-7,42 (m, 5H), 4,89 (s, 1H), 3,95-4,31 (m, 4H), 3,47-3,49 (m, 1H), 2,04 (s, 4H), 1,86 (s, 2H). МС: (ES, m/z): 341 [M+H]⁺.

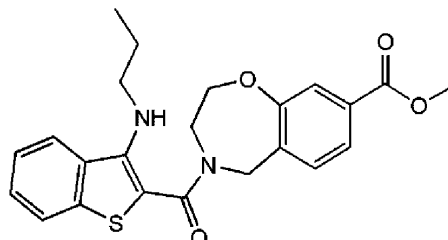
Таблица 2. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 3.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 323 [M+H] ⁺	11,17 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,17-4,20 (m, 2H), 3,96-3,97 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,14 (s, 6H)
	(ES, m/z): 347 [M+H] ⁺	11,17 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,21-7,48 (m, 3H), 4,78 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,11-4,26 (m, 4H), 3,84-3,91 (m, 2H), 2,99-3,16 (m, 1H), 1,80-1,82 (m, 4H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,34-1,36 (m, 1H), 1,12-1,15 (m, 1H)

Пример 4. Получение N-гидрокси-4-[[3-(пропиламино)-1-бензотиофен-2-ил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксамида

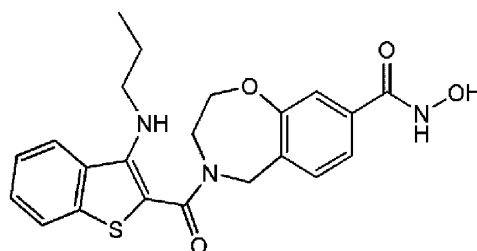


Стадия 1. Метил-4-[[3-(пропиламино)-1-бензотиофен-2-ил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат



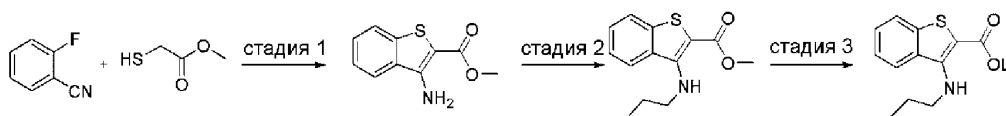
Смесь метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилата (30 мг, 0,14 ммоль, 1 экв), 3-(пропиламино)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата лития (36 мг, 0,15 ммоль, 1 экв), НАТУ (66 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв), DIEA (57 мг, 0,44 ммоль, 3 экв) и ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (2 мл). Полученный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (5×5 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (15 мг, выход 24%), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 425 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Гидрокси-4-[[3-(пропиламино)-1-бензотиофен-2-ил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксамида

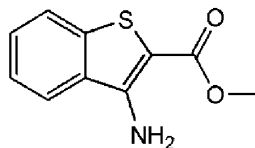


В круглодонную колбу вместимостью 8 мл помещали метил-4-[[3-(пропиламино)-1-бензотиофен-2-ил]карбонил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (13 мг, 0,03 ммоль, 1 экв), MeOH/ТГФ (1:4, 0,5 мл), вод. 1 н. NaOH (0,062 мл, 2 экв), NH₂OH (50% в воде, 243 мг, 120 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: HSS C18 OBD, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, удержание 0,6 мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (8 мг, выход 48%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 11,20 (s, 1H), 8,05-8,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,80-7,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,34-7,47 (m, 4H), 7,12-7,15 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,93 (s, 1H), 2,85-2,88 (t, J₁=7,2 Гц, J₂=14,4 Гц, 2H), 1,35-1,44 (m, 2H), 0,64-0,67 (t, J₁=7,2 Гц, J₂=14,4 Гц, 3H). МС: (ES, m/z): 426 [M+H]⁺.

Пример 5. Получение 3-(пропиламино)бензо[b]тиофен-2-карбоксилата лития

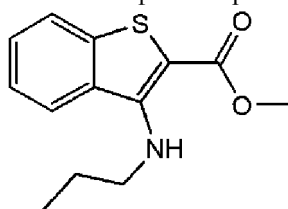


Стадия 1. Метил 3-амино-1-бензотиофен-2-карбоксилат

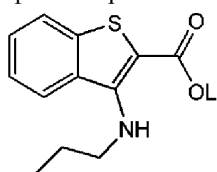


В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали раствор 2-фторбензонитрила (10 г, 82,57 ммоль, 1 экв), метил-2-сульфанилацетата (17,5 г, 164,87 ммоль, 2 экв) в ДМФА (30 мл). После этого по каплям добавляли раствор *t*-BuOK (18,51 г, 164,96 ммоль, 2 экв) в ДМФА (50 мл) при перемешивании при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и выливали в воду со льдом. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (13,5 г), которое использовали без какой-либо очистки. МС: (ES, *m/z*): 208 [M+H]⁺.

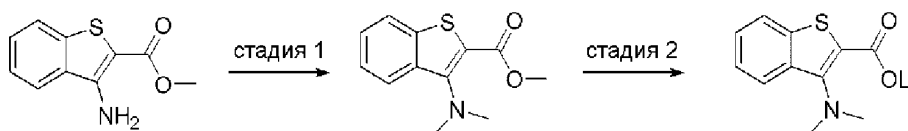
Стадия 2. Метил-3-(пропиламино)-1-бензотиофен-2-карбоксилат



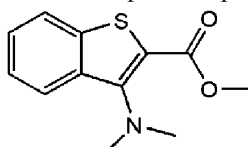
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-3-амино-1-бензотиофен-2-карбоксилат (1 г, 4,83 ммоль, 1 экв), ДМФА (10 мл), гидрид натрия (193 мг, 8,04 ммоль, 1 экв), после перемешивания в течение 0,5 ч добавляли 1-йодпропан (740 мг, 4,35 ммоль, 0,90 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (5×20 мл), промывали солевым раствором (3×20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (0,8 г, выход 66%). МС: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺.

Стадия 3. 3-(пропиламино)бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилат лития

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-3-(пропиламино)-1-бензотиофен-2-карбоксилат (200 мг, 0,80 ммоль, 1 экв), MeOH/H₂O (10 мл, 1:1) и гидроксид лития (193 мг, 8,06 ммоль, 10 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 70°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (0,39 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, *m/z*): 236 [M-Li+H]⁺.

Пример 6. Получение 3-(диметиламино)бензо[*b*]тиофен-2-карбоксилата лития

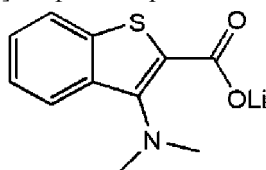
Стадия 1. Метил-3-(диметиламино)-1-бензотиофен-2-карбоксилат



В запаянную пробирку вместимостью 20 мл помещали метил-3-амино-1-бензотиофен-2-карбоксилат (400 мг, 1,93 ммоль, 1 экв), ДМФА (5 мл), гидрид натрия (77 мг, 1,93 ммоль, 2 экв, 60%) и йодметан (0,8 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 мин при 150°C в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл). Полученный раствор экстрагиро-

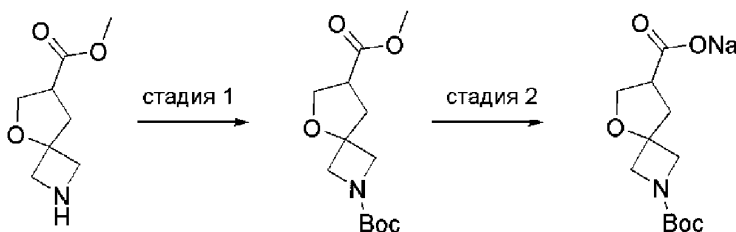
вали CH_2Cl_2 (3×5 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде желтого масла (0,13 г, выход 29%). МС: (ES, m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 3-(Диметиламино)бензо[b]тиофен-2-карбоксилат лития

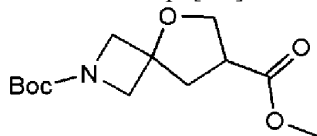


В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-3-(диметиламино)-1-бензотиофен-2-карбоксилат (130 мг, 0,55 ммоль, 1 экв), LiOH (130 мг, 5,43 ммоль, 10 экв) и $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 мл/2 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 70°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (0,1 г), которое использовали без очистки. МС: (ES, m/z): 222 $[\text{M}-\text{Li}+\text{H}]^+$.

Пример 7. Получение натриевой соли 2-[(трет-бутоксикарбонил)-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты

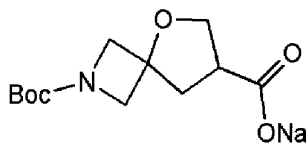


Стадия 1. 2-трет-Бутил-7-метил 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2,7-дикарбоксилат



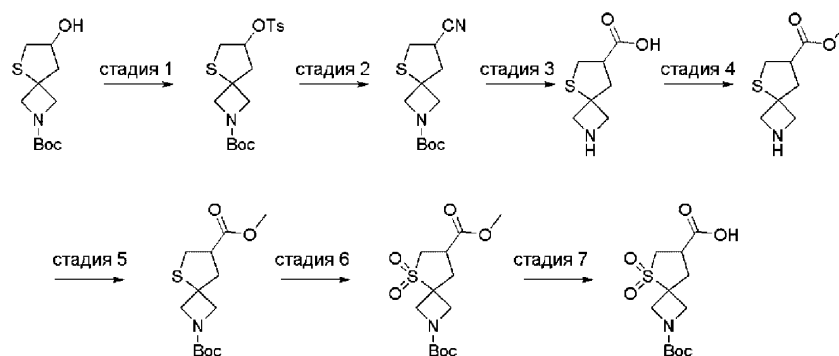
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоксилат (248 мг, 1,45 ммоль, 1 экв), Et_3N (439,44 мг, 4,34 ммоль, 3 экв), ди-трет-бутил-дикарбоксилат (316,2 мг, 3,17 ммоль, 1 экв) и CH_2Cl_2 (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:20) с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (205 мг, выход 52%). МС: (ES, m/z): 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Натриевая соль 2-[(трет-бутоксикарбонил)-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты

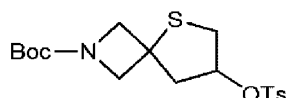


В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 2-трет-бутил-7-метил-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2,7-дикарбоксилат (100 мг, 0,37 ммоль, 1 экв), ТГФ/ H_2O (2 мл/2 мл) и NaOH (0,74 мл, 2 экв, 1 н.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (110 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 258 $[\text{M}+\text{H}-\text{Na}]^+$.

Пример 8. Получение 5,5-диоксида 2-(трет-бутоксикарбонил)-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты

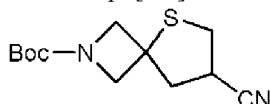


Стадия 1. трет-Бутил-7-[[4-(метилбензол)сульфонил]окси]-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



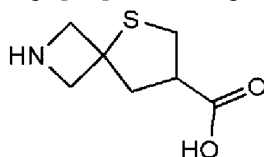
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-7-гидрокси-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (8 г, 32,61 ммоль, 1 экв), м-толуолсульфонилхлорид (6,8 г, 35,67 ммоль, 1,10 экв), CH_2Cl_2 (100 мл) и 4-диметиламинопиридин (7,9 г, 64,66 ммоль, 2 экв). Раствор перемешивали в течение 4 ч при 20°C. Раствор разбавляли CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали 0,5 М HCl (2×50 мл) и соевым раствором (3×50 мл). Смесь высушивали над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (8,5 г, выход 65%), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. трет-Бутил-7-циано-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



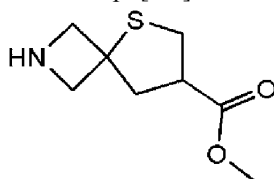
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали трет-бутил-7-[[4-(метилбензол)сульфонил]окси]-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (8,5 г, 21,28 ммоль, 1 экв), ДМСО (100 мл) и цианид калия (2 г, 30,71 ммоль, 1,50 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при 90°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением 200 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (4×100 мл), промывали соевым раствором (2×100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:5) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (3 г, выход 55%). МС: (ES, m/z): 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Гидрохлорид 5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали трет-бутил-7-циано-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (3 г, 11,79 ммоль, 1 экв) и конц. HCl (30 мл). Вышеуказанный раствор перемешивали в течение 12 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (2,8 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 174 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

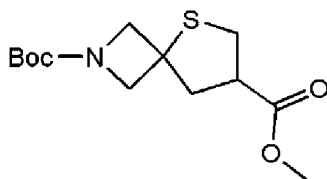
Стадия 4. Гидрохлорид метил-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоксилата



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали MeOH (50 мл). После этого по каплям добавляли тионилхлорид (2,37 г, 20,08 ммоль, 1,50 экв) при перемешивании при 0°C в течение 10 мин. После завершения добавления раствор перемешивали в течение еще 30 мин при 20°C. К раствору по каплям добавляли раствор гидрохлорида 5-тиа-2-

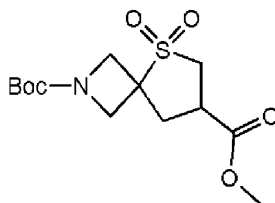
азаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты (2,8 г, 13,35 ммоль, 1 экв) в MeOH (5 мл) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение еще 2 ч при 70°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (2,5 г, выход 84%), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 188 [M+H]⁺.

Стадия 5. 2-трет-Бутил-7-метил 5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2,7-дикарбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоксилат (2,5 г, 13,35 ммоль, 1 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (2,9 г, 13,29 ммоль, 1,20 экв), CH₂Cl₂ (50 мл) и Et₃N (3,4 г, 33,60 ммоль, 3 экв). Вышеуказанную смесь перемешивали в течение 3 ч при 20°C и затем разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл). Смесь промывали солевым раствором (3×50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 8:1) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (2,6 г, 68% выход). МС: (ES, m/z): 288 [M+H]⁺.

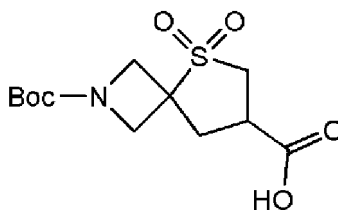
Стадия 6. 5,5-Диоксид 2-(трет-бутил)-7-метил 5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2,7-дикарбоксилата



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали 2-трет-бутил-7-метил-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2,7-дикарбоксилат (2,6 г, 9,05 ммоль, 1 экв), CH₂Cl₂ (50 мл) и m-CPBA (4,6 г, 26,66 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 20°C.

Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл), промывали насыщ. вод. раствором NaHCO₃ (50 мл), насыщ. вод. раствором NaHSO₄ (50 мл) и солевым раствором (2×50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (2,2 г, выход 76%). МС: (ES, m/z): 320 [M+H]⁺.

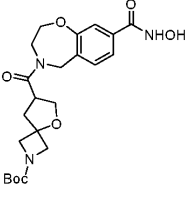
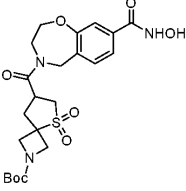
Стадия 7. 5,5-Диоксид 2-(трет-бутоксикарбонил)-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты



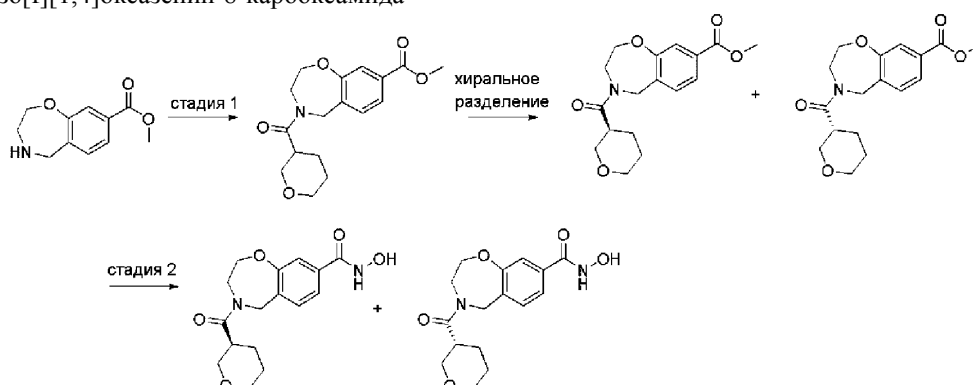
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали 5,5-диоксид 2-(трет-бутил)-7-метил-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2,7-дикарбоксилата (500 мг, 1,57 ммоль, 1 экв), ТГФ/Н₂O (10 мл, 1:1) и NaOH (125,4 мг, 3,14 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 6 при помощи 1 н. HCl, затем концентрировали под вакуумом. Осадок промывали CH₂Cl₂ (3×10 мл), и органический слой концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (560 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 206 [M+H-Boc]⁺.

Таблица 3. Следующие соединения получали согласно способам, описанным в примерах 4-8

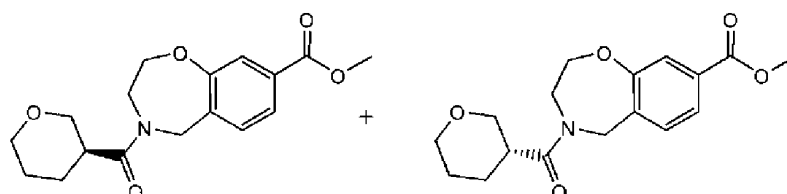
Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 412 [M+H] ⁺	11,18 (s, 1H), 7,90-7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H) 7,88-7,89 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 4,83 (s, 2H), 3,91-4,23 (m, 4H), 2,67-2,77 (m, 6H)

	(ES, m/z): 447 $[M+H]^+$	11,17-11,19 (m, 1H), 8,40-9,35 (br, 1H), 7,30-7,54 (m, 3H), 4,60-4,73 (m, 2H), 3,44- 4,17 (m, 11H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)
	(ES, m/z): 496 $[M+H]^+$	11,18-11,21 (m, 1H), 9,06 (br, 1H), 7,33- 7,56 (m, 3H), 4,61-4,78 (m, 2H), 3,84-4,16 (m, 8H), 3,26-3,38 (m, 3H), 2,40-2,57 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)

Пример 9. Получение (S)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида и (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

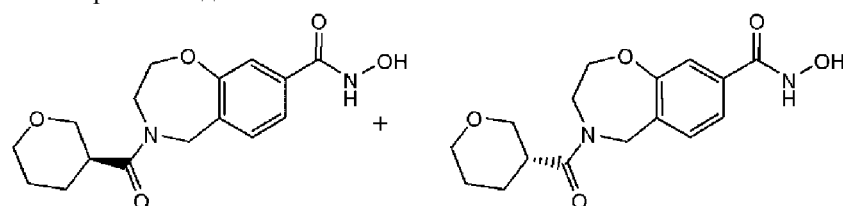


Стадия 1. Метил-(S)-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат и метил-(R)-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



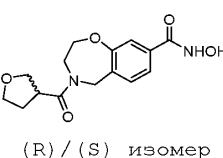
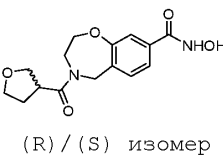
Смесь метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилата (250 мг, 1,21 ммоль, 1 экв), тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (157 мг, 1,21 ммоль, 1 экв), DIEA (469 мг, 3,63 ммоль, 3 экв) и НАТУ (552 мг, 1,45 ммоль, 1,2 экв) в ДМФА (4 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (2 мл). Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную рацемическую смесь очищали при помощи хиральной преп-ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA 2×25см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексаны; Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В в течение 26 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением одиночных изомеров титульного соединения. Первый элюирующий изомер выделяли в виде твердого белого вещества (55 мг, выход 14%). МС: (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$. Второй элюирующий изомер выделяли в виде в виде твердого белого вещества (55 мг, выход 14%). МС: (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$.

Стадия 2. (S)-N-Гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид и (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



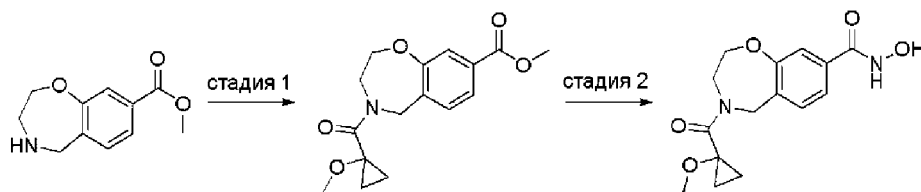
Раствор метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (55 мг, 0,17 ммоль, 1 экв) в MeOH/ТГФ (1:4, 2 мл), вод. 1 н. NaOH (0,35 мл, 2 экв), NH₂OH (50% в воде, 569 мг, 50 экв) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C при помощи водно-ледяной бани. Значение pH раствора доводили до 6 при помощи вод. 6 н. HCl. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: HSS C18 OBD, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, удержание 0,6 мин; Детектор, УФ 254 нм). Реакция с первым элюирующим изомером со Стадии 1 позволила получить титульное соединение в виде твердого розового вещества (15,2 мг, выход 28%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 9,00 (br, 1H), 7,26-7,52 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 3,31-3,91 (m, 4H), 3,20-3,29 (m, 2H), 2,80-2,98 (m, 1H), 1,44-1,79 (m, 4H). МС: (ES, m/z): 321 [M+H]⁺. Реакция со вторым элюирующим изомером со Стадии 1 позволила получить титульное соединение в виде твердого розового вещества (15,8 мг, выход 29%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 9,00 (br, 1H), 7,26-7,52 (m, 3H), 4,76 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,56-3,91 (m, 4H), 3,20-3,31 (m, 2H), 2,82-2,98 (m, 1H), 1,43-1,79 (m, 4H). МС: (ES, m/z): 321 [M+H]⁺.

Таблица 4. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 9.

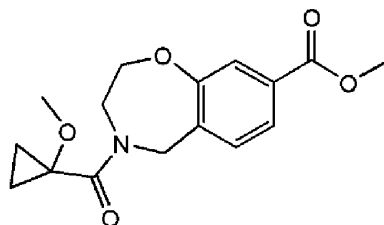
<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>М+Н</u>	<u>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm)</u>
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 307 [M+H] ⁺	11,18-11,16 (m, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 3H), 3,68-3,60 (m, 3H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 307 [M+H] ⁺	11,18-11,16 (m, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 3H), 3,68-3,60 (m, 3H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 2H)

Соединения из табл. 4 разделяли на промежуточном соединении метилового эфира при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Chiralpak IA-3 0,46×5 см, 3 мкм; Подвижная фаза А: гексаны; Подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 50% В в течение 25 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм)

Пример 10. Получение N-гидрокси-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



Стадия 1. Метил-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксилат

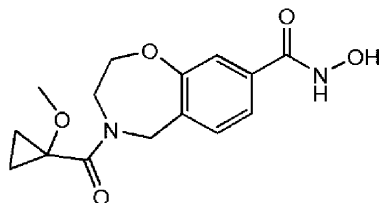


К раствору 1-метоксициклопропан-1-карбоновой кислоты (50 мг, 0,43 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2 мл) добавляли NATU (197 мг, 0,52 ммоль, 1,2 экв) по порциям при 0°C и затем метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (138 мг, 0,43 ммоль, 1 экв) и DIEA (167 мг, 1,29 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (5 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом.

Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с полу-

чением титульного соединения в виде светло-желтого масла (20 мг, выход 15%). МС: (ES, m/z): 306 [M+H]⁺.

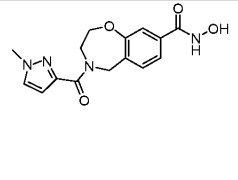
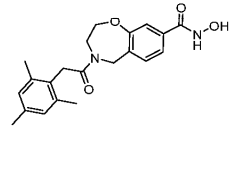
Стадия 2. N-Гидрокси-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



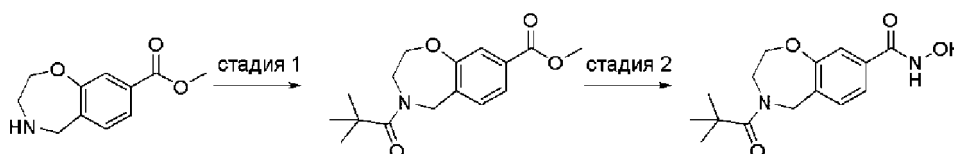
К раствору метил-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (20 мг, 0,07 ммоль, 1 экв) в MeOH/ТГФ (1:4, 1 мл) добавляли одновременно вод. 6 н. NaOH (0,13 мл, 2 экв), NH₂OH (50% в воде, 0,12 мл, 50 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка Sunfire C18 5 мкм, 19×100 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 6% В до 48% В за 8 мин, удержание 0,6 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого оранжевого вещества (7,9 мг, выход 39%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,17 (br, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,47-7,25 (m, 3H), 5,03-4,53 (m, 2H), 4,66-4,29 (m, 3H), 3,95-3,78 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 3H), 0,98-0,75 (m, 4H). МС: (ES, m/z): 307 [M+H]⁺.

Таблица 5. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 10.

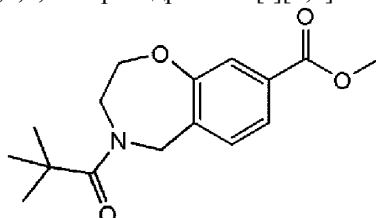
Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,15 (br, 1H), 9,03 (br, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,47-1,44 (m, 2H), 1,21 (s, 3H)
	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,18 (br, 1H), 9,03 (br, 1H), 7,46-7,27 (m, 3H), 4,78-4,60 (m, 3.5H), 4,45-4,35 (m, 0.5H), 4,36-4,21 (m, 3H), 4,22-4,13 (m, 1.5H), 3,92-3,83 (m, 0.5H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 0,81-0,66 (m, 3H)
	(ES, m/z): 316 [M+H] ⁺	11,20 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,33-7,23 (br, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,04-6,02 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,26-4,25 (m, 2H), 4,00-3,99 (m, 2H), 3,58 (s, 3H)
	(ES, m/z): 366 [M+H] ⁺	11,28 (br, 1H), 8,79-8,467.72-7,69 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,49-43 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,92-6,46 (m, 1H), 5,04-5,00 (m, 2H), 4,65-4,62 (m, 2H), 4,05-3,90 (m, 2H), 3,64 (s, 3H)
	(ES, m/z): 463 [M+H] ⁺	11,19 (br, 1H), 9,06-9,04 (br, 1H), 7,95-7,87 (m, 3H), 7,48-7,28 (m, 3H), 4,83 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,91-3,90 (m, 1H)
	(ES, m/z): 449 [M+H] ⁺	11,20 (br, 1H), 9,07 (br, 1H), 8,27-8,22 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44-7,32, 6,82-6,80 (m, 3H), 4,82 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (m, 1H)

	(ES, m/z): 317 [M+H] ⁺	11,17 (br, 1H), 9,04 (br, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 3H), 6,52-6,51 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,33-4,32 (m, 1H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H)
	(ES, m/z): 369 [M+H] ⁺	11,21 (br, 1H), 9,05 (br, 1H), 7,56-7,24 (m, 3H), 6,74-6,72 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,23-4,22 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,05-4,04 (m, 1H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 2H), 2,17-2,16 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,85 (m, 4H)

Пример 11. Получение N-гидрокси-4-пivaloил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

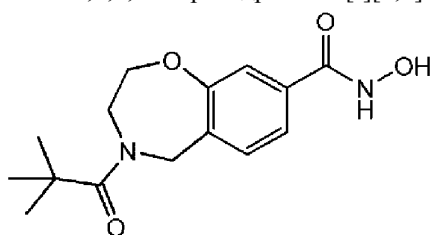


Стадия 1. Метил-4-пivaloил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



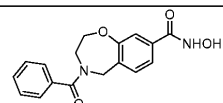
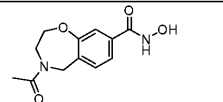
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали раствор метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилата (80 мг, 0,39 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (2 мл) и Et_3N (118 мг, 1,17 ммоль, 3 экв). После этого по каплям добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (46,6 мг, 0,39 ммоль, 1 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (2 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (90 мг, 80% выход). МС: (ES, m/z): 292 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Гидрокси-4-пivaloил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

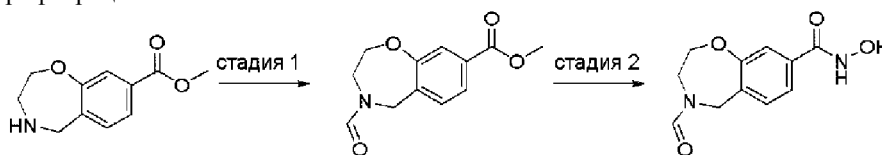


В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали раствор метил-4-пivaloил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (90 мг, 0,31 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл), вод. 1 н. NaOH (0,62 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в воде, 510 мг, 15,46 ммоль, 50 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 6 при помощи вод. 6 н. HCl при 0 °. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: HSS C18 OBD, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, удержание 0,6 мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (34,2 мг, выход 27%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 4,18-4,20 (t, $J_1=4,8$ Гц, $J_2=9,2$ Гц, 2H), 3,97-3,99 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,16 (s, 9H). МС: (ES, m/z): 293 [M+H]⁺.

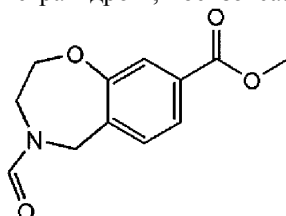
Таблица 6. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 11

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 313 [M+H] ⁺	11,20 (s, 1H), 7,13-7,45 (m, 8H), 4,79 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,15-4,29 (m, 3H), 3,99 (s, 1H)
	(ES, m/z): 251 [M+H] ⁺	11,16-11,18 (d, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,29-7,44 (m, 3H), 4,57-4,64 (d, 2H), 4,15-4,17 (t, 1H), 4,07-4,09 (t, 1H), 3,43 (m, 2H), 1,98-2,03 (m, 3H)

Пример 12. Получение 4-формил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид 2,2,2-трифторацетата

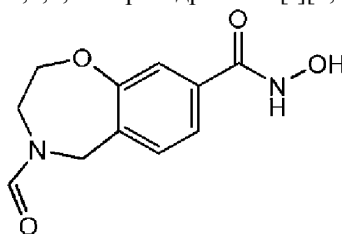


Стадия 1. Метил-4-формил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат



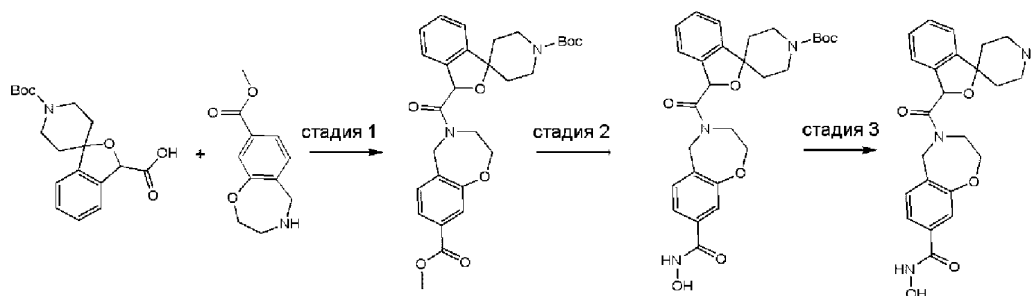
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (150 мг, 0,47 ммоль, 1 экв) и этилформиат (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титльного соединения в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 236 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-Формил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

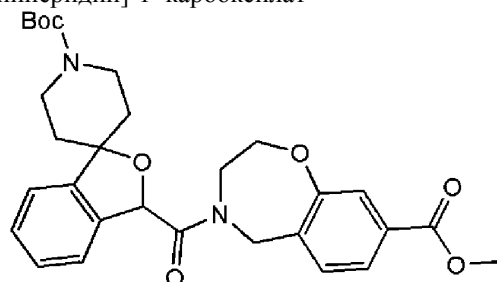


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-4-формил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2 мл), вод. 1 н. NaOH (0,85 мл, 0,85 ммоль, 2 экв) и NH₂OH (50% в воде, 0,85 мл, 12,72 ммоль, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 4% В до 58% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения в виде твердого розового вещества (15 мг, выход 10%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 11,19 (s, 1H), 10-10,11 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,20 (s, 0.4H), 8,04 (s, 0.6H), 7,33-7,43 (m, 3H), 4,61-4,64 (d, 0.9H), 4,52-4,55 (d, 1.2H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,76-3,78 (m, 2H). МС: (ES, m/z): 237 [M+H]⁺.

Пример 13. Получение трет-бутил-3-[8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-4-карбонил]-3Н-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата и N-гидрокси-4-(3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

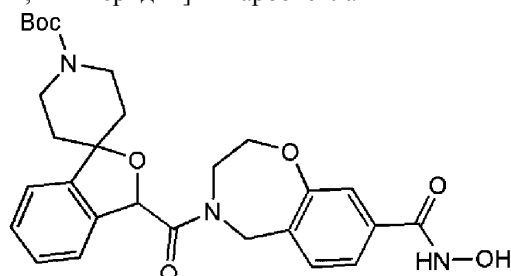


Стадия 1. трет-Бутил-3-(8-(метоксикарбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



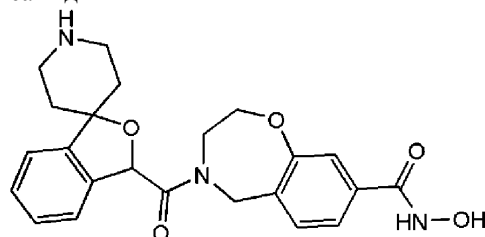
В сцинтилляционный флакон вместимостью 20 мл помещали метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (21 мг, 0,1 ммоль), 1'-(трет-бутоксикарбонил)-3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-3-карбоновую кислоту (33 мг, 0,1 ммоль) и хлороформ (3 мл). После этого добавляли DIEA (0,052 мл, 0,3 ммоль) и DMC (20 мг, 0,12 ммоль) при температуре воздуха. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли CH_2Cl_2 (10 мл) и промывали 75% водным солевым раствором (20 мл). Полученный раствор пропускали через фазовый разделитель Isolute®, затем концентрировали досуха. Осадок дал количественный выход титульного соединения в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 523 [M+H]⁺.

Стадия 2. трет-Бутил-3-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



В сцинтилляционном флаконе вместимостью 20 мл трет-бутил-3-(8-(метоксикарбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (52 мг, 0,1 ммоль) растворяли в MeOH/ТГФ (1:1, 1 мл), NH_2OH (50% в воде, 0,5 мл, 7,57 ммоль) и вод. 1 н. NaOH (0,5 мл, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре воздуха, затем концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% муравьиная кислота; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 0% В до 35% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения. МС: (ES, m/z): 524 [M+H]⁺.

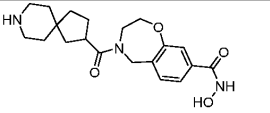
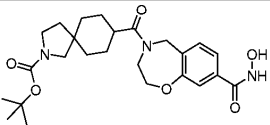
Стадия 3. N-Гидрокси-4-(3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



В сцинтилляционный флакон вместимостью 20 мл трет-бутил-3-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

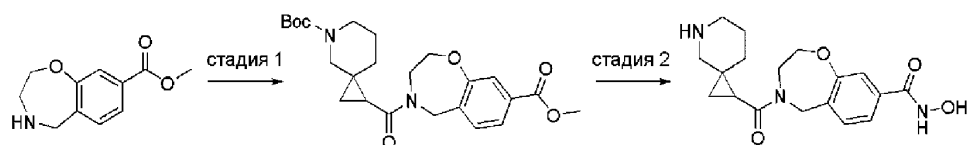
(40 мг, 0,19 ммоль) смешивали с CH_2Cl_2 (2 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре воздуха в течение 1 ч, затем концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN/0,1% муравьиная кислота; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 0% В до 35% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения в форме соли муравьиной кислоты в виде твердого белого вещества (9 мг, выход 28%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 6,93-7,63 (m, 7H) 5,97-6,30 (m, 1H) 4,46-4,81 (m, 1H) 3,92-4,45 (m, 4H) 2,57-3,18 (m, 6H) 1,49-2,05 (m, 4H). MS: (ES, m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 7. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 13

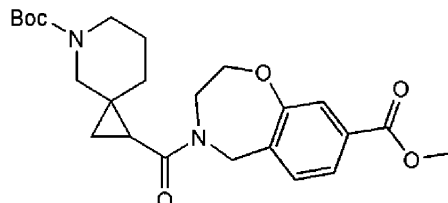
<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>M+H</u>	<u>^1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm)</u>
	(ES, m/z): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
	(ES, m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$	10,88-11,41 (m, 1 H) 8,88-9,27 (m, 1 H) 7,24-7,55 (m, 3 H) 4,53-4,79 (m, 2 H) 3,99-4,27 (m, 2 H) 3,87 (br d, $J=15,54$ Гц, 1 H) 3,24 (br s, 3 H) 2,96 (br d, $J=8,79$ Гц, 2 H) 1,66 (q, $J=6,94$ Гц, 2 H) 1,34-1,49 (m, 18 H)

	(ES, m/z): 374 [M+H] ⁺	
	(ES, m/z): 460 [M+H] ⁺	11,16 (br s, 1 H) 9,02 (br s, 1 H) 7,19-7,58 (m, 3 H) 4,73 (br s, 1 H) 4,03 (br s, 3 H) 3,65 (s, 1 H) 2,98-3,28 (m, 6 H) 1,67 (br d, $J=9,97$ Гц, 5 H) 1,47-1,60 (m, 3 H) 1,28-1,46 (m, 9 H)
	(ES, m/z): 360 [M+H] ⁺	
	(ES, m/z): 524 [M+H] ⁺	
	(ES, m/z): 424 [M+H] ⁺	8,31 (s, 1 H) 7,21-7,60 (m, 4 H) 7,15 (td, $J=7,33$, 3,52 Гц, 1 H) 6,89 (td, $J=7,33$, 3,52 Гц, 1 H) 6,72-6,83 (m, 1 H) 5,53-5,60 (m, 1 H) 4,65-5,01 (m, 2 H) 4,19-4,58 (m, 4 H) 3,87-4,19 (m, 4 H) 2,80-3,26 (m, 4 H) 1,74-2,05 (m, 4 H)
	(ES, m/z): 522 [M+H] ⁺	
	(ES, m/z): 422 [M+H] ⁺	8,40 (br s, 1 H) 6,69-7,62 (m, 7 H) 4,54-5,03 (m, 2 H) 3,98-4,31 (m, 3 H) 3,03-3,23 (m, 3 H) 2,62-3 (m, 3 H) 2,20-2,44 (m, 1 H) 1,83-2,18 (m, 2 H) 1,49-1,78 (m, 3 H)
	(ES, m/z): 488 [M+H] ⁺	11,17 (br s, 1 H) 9,05 (br s, 1 H) 7,19-7,51 (m, 3 H) 4,72 (s, 1 H) 4,58 (s, 1 H) 4,03-4,25 (m, 2 H) 3,86 (br d, $J=14,07$ Гц, 2 H) 3,18-3,31 (m, 4 H) 2,71 (br d, $J=12,31$ Гц, 1 H) 1,61 (br d, $J=10,55$ Гц, 2 H) 1,32-1,51 (m, 14 H) 1,06-1,27 (m, 5 H)
	(ES, m/z): 474 [M+H] ⁺	11,15 (br s, 1 H) 9,06 (br s, 1 H) 7,28-7,51 (m, 3 H) 4,73 (s, 1 H) 4,59 (s, 1 H) 4,06-4,19 (m, 2 H) 3,88 (br d, $J=14,95$ Гц, 2 H) 3,12-3,29 (m, 4 H) 1,56-1,83 (m, 3 H) 1,28-1,49 (m, 17 H)
	(ES, m/z): 388 [M+H] ⁺	

Пример 14. Получение N-гидрокси-4-(5-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

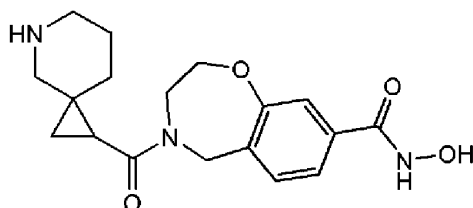


Стадия 1. Метил-4-(5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат.



Во флакон объемом 1 драхма помещали метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (15 мг, 0,072 ммоль, 1 экв), 5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (27,7 мг, 0,109 ммоль, 1,5 экв) и дихлорэтан (1 мл). После этого добавляли Et_3N (18,3 мг, 0,181 ммоль, 2,50 экв) и DMC (18,36 мг, 0,109 ммоль, 1,5 экв) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (1 мл). Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2×1 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (16 мг, выход 50%), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-Гидрокси-4-(5-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

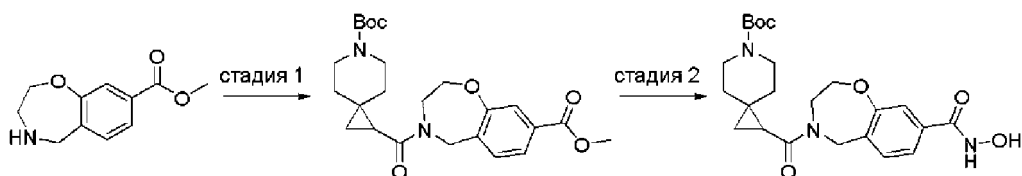


Метил-4-(5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (16 мг, 0,036 ммоль, 1 экв) растворяли в EtOAc (0,5 мл). После этого добавляли HCl (4М в диоксане, 90 мкл, 0,36 ммоль, 10 экв) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Раствор концентрировали под вакуумом. Полученное грязно-белое твердое вещество растворяли в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (1:4, 0,5 мл), NH_2OH (50% в воде, 24 мг, 0,36 ммоль, 10 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,072 мл, 2 экв). Согласно измерениям, pH реакции составила ~11. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: $\text{MeCN}/0,05\%$ муравьиная кислота; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 5% В до 35% В за 6,6 мин, удержание 0,9 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1,8 мг, выход 15%). МС: (ES, m/z): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

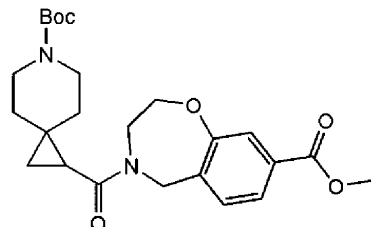
Таблица 8. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 14

Структура	Обнаруж. М+Н
	(ES, m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	(ES, m/z): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 15. Получение трет-бутил-1-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата

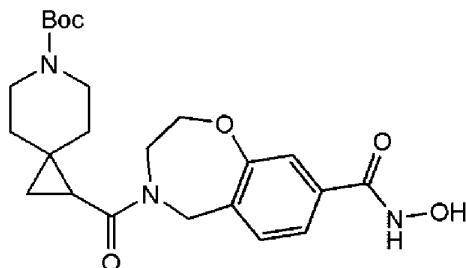


Стадия 1. Метил-4-(6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиرو[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



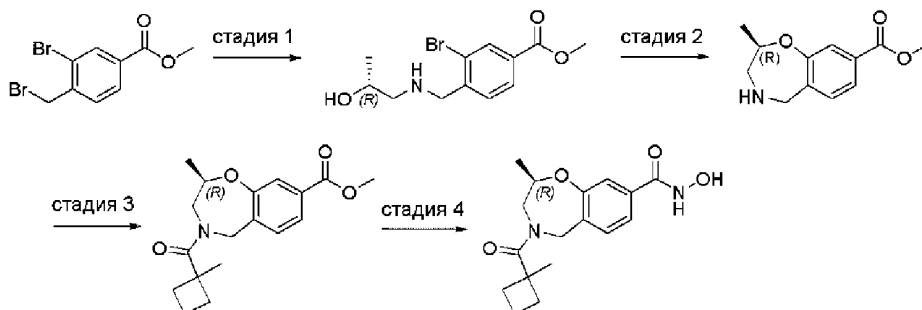
Во флакон объемом 1 драхма помещали метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (32 мг, 0,072 ммоль, 1 экв), 5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.5]октан-1-карбоновую кислоту (22,1 мг, 0,086 ммоль, 1,2 экв) и дихлорэтан (1 мл). После этого добавляли Et_3N (18,2 мг, 0,18 ммоль, 2,50 экв) и ДМС (14,6 мг, 0,086 ммоль, 1,2 экв) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (1 мл). Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2×2 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (24 мг, выход 34%), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. трет-Бутил-1-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат

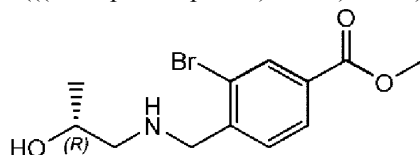


4-(6-(трет-Бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (24 мг, 0,053 ммоль, 1 экв) растворяли в $\text{MeOH}/\text{ТГФ}$ (1:4, 0,5 мл), NH_2OH (50% в воде, 35 мг, 0,53 ммоль, 10 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,106 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: $\text{MeCN}/0,05\%$ муравьиная кислота; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 25% В до 65% В за 6,6 мин, удержание 0,9 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2,4 мг, выход 10%). МС: (ES, m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 16. Получение (R)-N-гидрокси-2-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

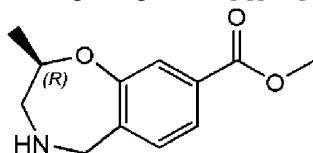


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидроксипропил)амино)метил)бензоат



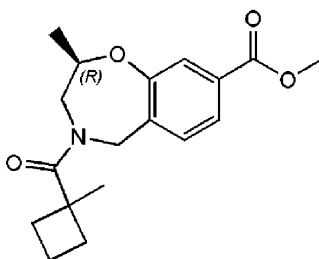
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (7 г, 22,73 ммоль, 1 экв) в MeCN (80 мл), карбонат калия (4,69 г, 33,93 ммоль, 1,50 экв) и (2R)-1-аминопропан-2-ола (1,7 г, 22,63 ммоль, 1 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли EtOAc (80 мл), и полученный раствор промывали водой (3×30 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 302 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-(R)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



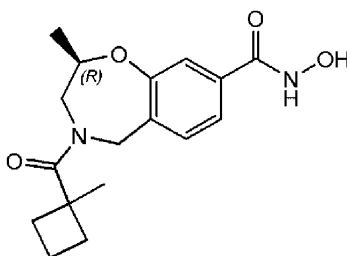
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидроксипропил)амино)метил)бензоата (2,75 г, 9,10 ммоль, 1 экв) в изопропанол (32 мл), карбонате калия (2,53 г, 18,31 ммоль, 2 экв) и CuI (520 мг, 2,73 ммоль, 0,30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 21 ч при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и осадок разбавляли EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали водой (3×150 мл) и органическую фазу концентрировали, затем осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (1,1 г, выход 55%). МС: (ES, m/z): 222 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-(R)-2-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



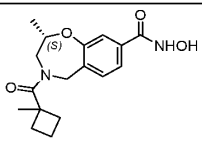
Во флакон вместимостью 8 мл помещали 1-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту (52 мг, 0,46 ммоль, 1 экв), ДМФА (4 мл), НАТУ (205 мг, 0,54 ммоль, 1,20 экв), метил-(R)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) и DIEA (174 мг, 1,35 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и затем разбавляли водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желтого масла (88 мг, выход 61%). МС: (ES, m/z): 318 [M+H]⁺.

Стадия 4. (R)-N-Гидрокси-2-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

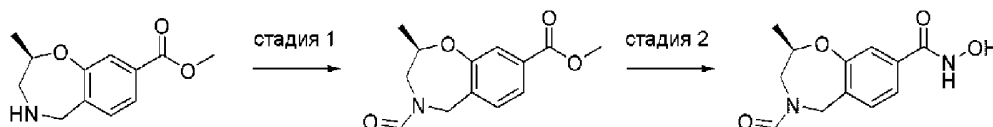


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-2-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (88 мг, 0,28 ммоль, 1 экв) и ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл). После этого добавляли NH₂OH (50% в воде, 0,55 мл, 30 экв.) и вод. 1 н. NaOH (0,55 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка XBridge XP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 40% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (53 мг, выход 60%). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,17 (br, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 4,82-4,60 (m, 1H), 4,49-4,21 (m, 2H), 4,11-4,00 (s, 1H), 3,51-3,36 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,33 (m, 6H). МС: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

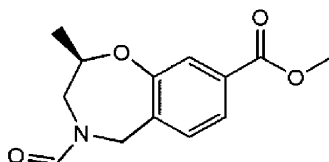
Таблица 9. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 16, с использованием (2S)-1-аминопропан-2-ола

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 319 [M+H] ⁺	11,16 (br, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 4,82-4-62 (m, 1H), 4,43-4,27 (m, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,79-1,54 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,23 (m, 3H)

Пример 17. Получение (R)-4-формил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксиамида

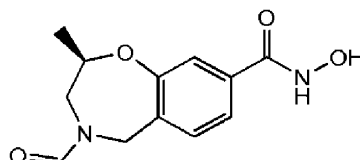


Стадия 1. Метил-(R)-4-формил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



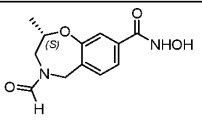
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилат (80 мг, 0,36 ммоль, 1 экв) и этилформиат (2 мл, 1 экв). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-4-формил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

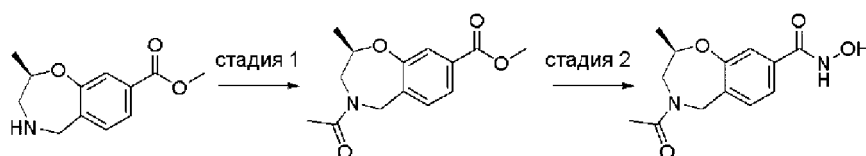


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-4-формил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл). К вышеуказанному раствору добавляли вод. 1 н. NaOH (0,8 мл, 0,80 ммоль, 2 экв) и NH₂OH (50% в воде, 0,8 мл, 0,80 ммоль, 30 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Waters XBridge XP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 53% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого коричневого вещества (7,5 мг, выход 7%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 11,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,32-4,28 (d, J=14,4 Гц, 1H), 4,06-3,81 (m, 2H), 3,49-3,40 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 251 [M+H]⁺.

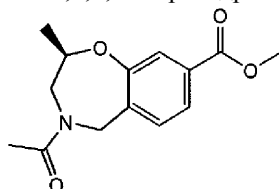
Таблица 10. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 17, с использованием метил-(S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилата.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 251 [M+H] ⁺	11,17 (s, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 4,73-4,71 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,11-3,80 (m, 3H), 3,68 (m, 1H), 1,26-1,29 (m, 3H)

Пример 18. Получение (R)-4-ацетил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксиамида

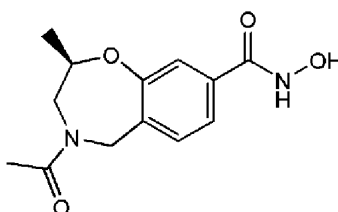


Стадия 1. Метил-(R)-4-ацетил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилата (80 мг, 0,36 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (2 мл) и триэтиламин (110 мг, 1,09 ммоль, 3 экв). После этого по каплям добавляли раствор ацетилхлорида (31 мг, 0,39 ммоль, 1,10 экв) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде зеленого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-4-Ацетил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

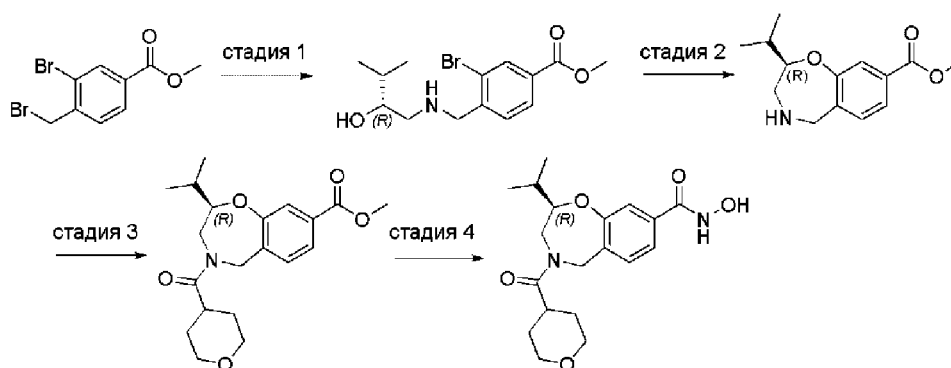


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-4-ацетил-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (90 мг, 0,34 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2 мл). Добавляли вод. 1 н. NaOH (0,68 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в воде, 0,67 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 4% В до 18% В за 6 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде зеленого масла (12,5 мг, выход 10%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,18-11,16 (br, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,42-7,25 (m, 3H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,53-4,49 (d, J=8,2 Гц, 1H), 4,12-3,86 (m, 2H), 3,42-3,41 (m, 1H), 2,01-1,98 (d, J=12,8 Гц, 3H), 1,31-1,25 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

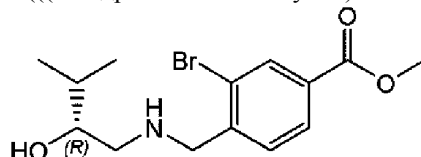
Таблица 11. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 18, с использованием метил-(S)-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-8-карбоксилата

Структура	Обнаруж. M+H	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,17-11,15 (br, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,44-7,28 (m, 3H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,68-4,34 (m, 1H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,67-3,39 (m, 1H), 2,07-1,98 (d, J=12,8 Гц, 3H), 1,31-1,26 (m, 3H)

Пример 19. Получение (R)-N-гидрокси-2-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

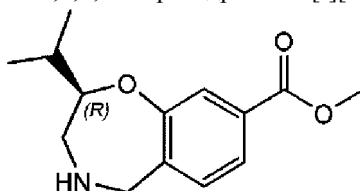


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидрокси-3-метилбутил)амино)метил)бензоат



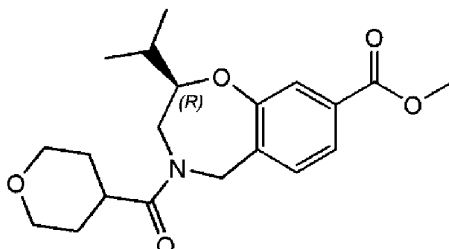
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали (R)-1-амино-3-метилбутан-2-ол (6,41 г, 62,13 ммоль, 2 экв), MeCN (100 мл) и K₂CO₃ (6,44 г, 46,60 ммоль, 1,5 экв). После этого добавляли метил 3-бром-4-(бромметил)бензоат (9,52 г, 30,91 ммоль, 1 экв) несколькими партиями. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в EtOAc (200 мл) и промывали H₂O (2×100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 3:2) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (6,48 г, выход 63%). МС: (ES, m/z): 330 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-(R)-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



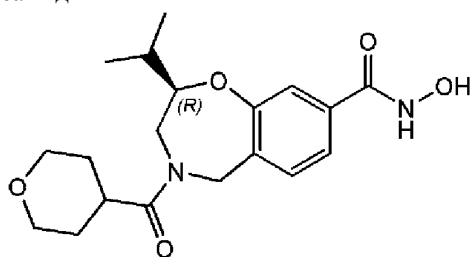
В реактор с баком высокого давления вместимостью 100 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидрокси-3-метилбутил)амино)метил)бензоат (4,91 г, 14,87 ммоль, 1 экв), изопропанол (50 мл), K₂CO₃ (3,09 г, 22,36 ммоль, 1,5 экв) и CuI (1,42 г, 7,46 ммоль, 0,5 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в CH₂Cl₂ (200 мл) и промывали H₂O (3×100 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи C18-хроматографии (MeCN/H₂O+0, 05% ТФУ, 1:3) с получением титульного соединения в виде твердого зеленого вещества (1,5 г, выход 40%). МС: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-(R)-2-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат·ТФУ (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) и ДМФА (10 мл). После этого добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (62,4 мг, 0,48 ммоль, 1,2 экв), НАТУ (183 мг, 0,76 ммоль, 1,2 экв) и DIEA (155 мг, 1,20 ммоль, 3 экв) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и затем разбавляли EtOAc (50 мл). Полученную смесь промывали H₂O (5×50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде желтого масла (150 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 362 [M+H]⁺.

Стадия 4. (R)-N-гидрокси-2-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

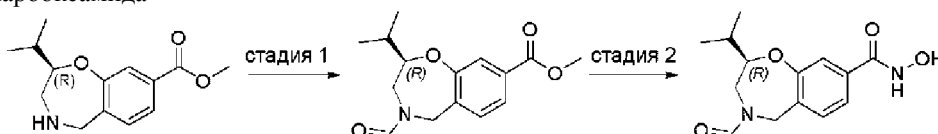


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-2-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (150 мг, 0,42 ммоль, 1 экв) и ТГФ/МеОН (4:1, 1,5 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,84 мл, 12,73 ммоль, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,84 мл, 0,82 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 10% В до 30% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (21,6 мг, выход 13%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,20 (br, 1H), 7,52-7,50 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,42 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,92-4,88 (d, $J=16,4$ Гц, 0.5H), 4,80-4,76 (d, $J=14,8$ Гц, 0.4H), 4,61-4,57 (d, $J=16,0$ Гц, 0.5H), 4,40-4,36 (d, $J=15,2$ Гц, 0.4H), 4,15-4,12 (d, $J=11,6$ Гц, 0.5H), 3,99-3,96 (d, $J=11,6$ Гц, 0.5H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,70-3,68 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 2,98 (m, 0.5H), 2,88-2,86 (m, 0.4H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 1H), 1,22-1,19 (d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,08-1,02 (m, 6H). MS: (ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

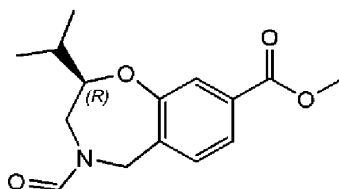
Таблица 12. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 19

Структура	Обнаруж. $\text{M}+\text{H}$	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,19 (br, 1H), 7,39-7,28 (m, 3H), 4,78-4,64 (m, 1H), 4,44-4,36 (t, 1H), 3,90-3,64 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,08-1,03 (m, 6H)

Пример 20. Получение (R)-4-формил-N-гидрокси-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

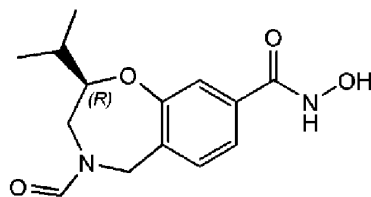


Стадия 1. Метил-(R)-4-формил-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



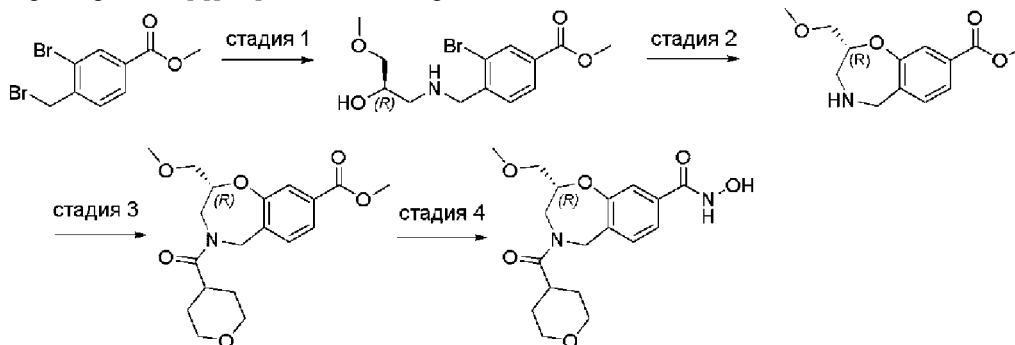
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат-ТФУ (80 мг, 0,32 ммоль, 1 экв) и этилформиат (1,5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 60°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (90 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. MS: (ES, m/z): 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-4-Формил-N-гидрокси-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

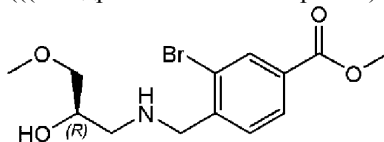


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-4-формил-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (89 мг, 0,32 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 1,5 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,64 мл, 9,70 ммоль, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,64 мл, 0,65 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 36% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (11,3 мг, выход 11%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,20 (br, 1H), 8,20 (s, 4H), 8,06 (s, 0.6H), 7,45-7,32 (m, 3H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,54-4,50 (d, $J=16,0$ Гц, 0.4H), 4,30-4,27 (d, $J=14,8$ Гц, 0.6H), 4,09-4,05 (d, $J=13,2$ Гц, 0.4H), 3,90-3,83 (m, 0.6H), 3,61-3,49 (m, 1.5H), 3,43-3,37 (m, 0.5H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 6H). МС: (ES, m/z): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21. Получение (R)-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

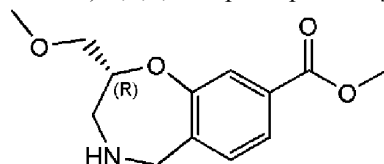


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)метил)бензоат



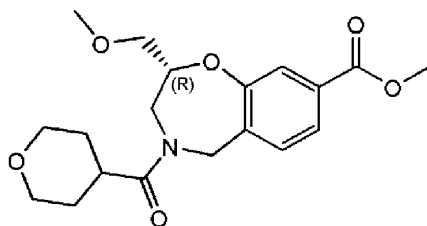
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор (R)-1-амино-3-метоксипропан-2-ола (5,7 г, 54,22 ммоль, 1,1 экв) в MeCN (150 мл) и K_2CO_3 (10 г, 72,46 ммоль, 1,5 экв). После этого по каплям добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (15,2 г, 49,36 ммоль, 1 экв) в MeCN (100 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой промывали H_2O (2×100 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:4) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (6,4 г, выход 39%). МС: (ES, m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Метил-(R)-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



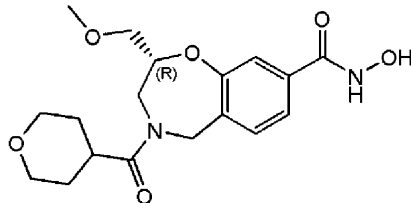
В реактор с баком высокого давления вместимостью 150 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)метил)бензоата (6,4 г, 19,27 ммоль, 1 экв) в изопропанол (130 мл), K_2CO_3 (4,01 г, 29,06 ммоль, 1,5 экв) и CuI (1,47 г, 7,74 ммоль, 0,4 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органический слой промывали H_2O (2×100 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи C18-хроматографии (MeCN/ H_2O +0,05% ТФУ, 88:12) с получением ТФУ соли титульного соединения в виде твердого желтого вещества (3,5 г, выход 50%). МС: (ES, m/z): 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-(R)-2-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата·ТФУ (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2 мл) и НАТУ (125 мг, 0,33 ммоль, 1,20 экв). После этого по каплям добавляли раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (43 мг, 0,33 ммоль, 1,2 экв) в ДМФА (0,5 мл) при перемешивании при 0°C. К раствору добавляли DIEA (106 мг, 0,82 ммоль, 3 экв) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и затем разбавляли H₂O (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органический слой промывали H₂O (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл), затем высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 2:1) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (94 мг, выход 94%). МС: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺.

Стадия 4. (R)-N-Гидрокси-2-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

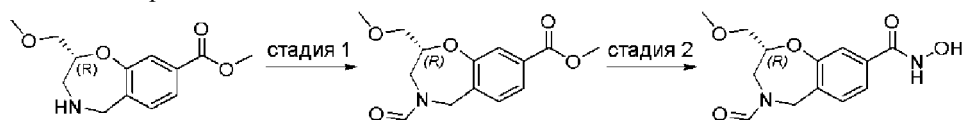


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-2-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (94 мг, 0,26 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 3 мл). Затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,52 мл, 2,00 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,51 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 5% В до 30% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (27,7 мг, выход 29%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,15 (br, 1H), 9,08 (br, 1H), 7,53-7,29 (m, 3H), 4,91-4,43 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,80-3,49 (m, 5H), 3,40-3,32 (m, 5H), 2,98-2,85 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 1H). МС: (ES, m/z): 365 [M+H]⁺.

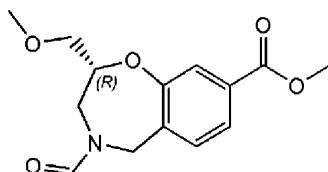
Таблица 13. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 21, с использованием (S)-1-амино-3-метоксипропан-2-ола при необходимости.

Структура	Обнаруж. М+Н	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,18 (br, 1H), 9,02 (br, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,38-4,13 (m, 2H), 3,76-3,47 (m, 4H), 3,35-3,32 (d, J=12,0 Гц, 3H), 2,35-2,33 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,33 (s, 3H)
	(ES, m/z): 365 [M+H] ⁺	11,18 (br, 1H), 9,03 (br, 1H), 7,53-7,29 (m, 3H), 4,91-4,43 (m, 2H), 4,19-4,09 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,93-3,51 (m, 5H), 3,41-3,32 (m, 5H), 2,99-2,87 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 3H), 1,30-1,27 (d, J=12,8 Гц, 1H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,18 (br, 1H), 9,03 (br, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 4,81-4,68 (m, 1H), 4,44-4,13 (m, 2H), 3,76-3,48 (m, 4H), 3,35-3,33 (d, J=8,0 Гц, 3H), 2,35-2,33 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 3H), 1,58-1,55 (m, 1H), 1,33 (s, 3H)

Пример 22. Получение (R)-4-формил-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

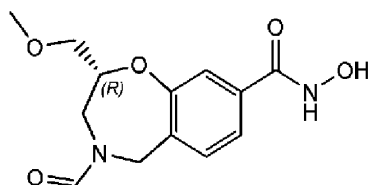


Стадия 1. Метил-(R)-4-формил-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Метил-(R)-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат-ТФУ (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) и добавляли Et_3N (28 мг, 0,27 ммоль, 1 экв). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок и этилформиат (2,5 мл) добавляли в запаянную пробирку вместимостью 10 мл. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при 60°C на масляной бане. Смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (70 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-4-Формил-N-гидрокси-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

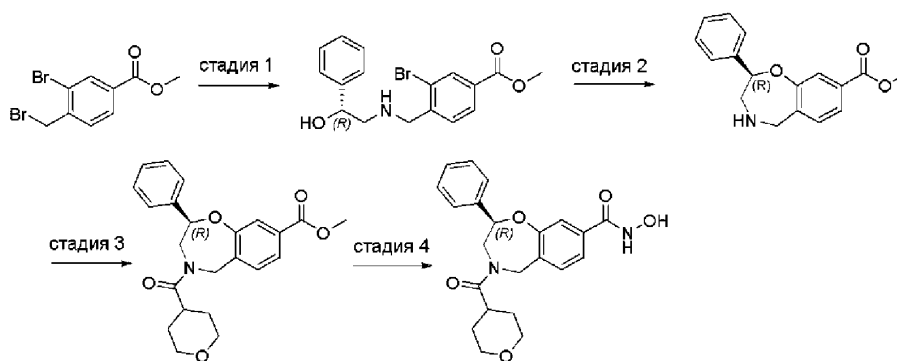


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-4-формил-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (70 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2 мл). Затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,50 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в H_2O , 0,50 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 5% В до 15% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого коричневого вещества (7,5 мг, выход 11%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,13 (br, 1H), 9,05-9,04 (br, 1H), 8,20-8,04 (d, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,55-4,31 (m, 1H), 4,09-3,83 (m, 2H), 3,61-3,43 (m, 3H), 3,34-3,33 (d, 3H). МС: (ES, m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

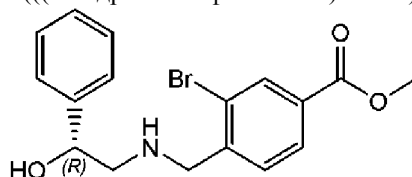
Таблица 14. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 22, с использованием метил-(S)-2-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата-ТФУ.

Структура	Обнаруж. М+Н	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 281 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,18 (br, 1H), 9,08 (br, 1H), 8,21-8,04 (d, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,56-4,32 (m, 1H), 4,09-3,84 (m, 2H), 3,62-3,44 (m, 3H), 3,34-3,33 (d, $J=3,60$ Гц, 3H)

Пример 23. Получение (R)-N-гидрокси-2-фенил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

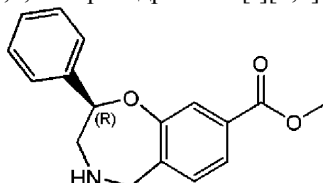


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидрокси-2-фенилэтил)амино)метил)бензоат



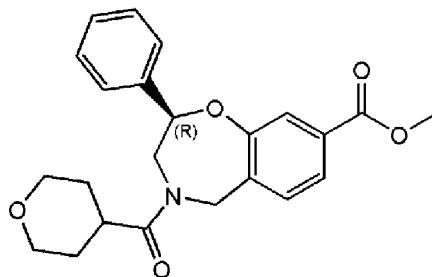
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор (R)-2-амино-1-фенилэтан-1-ола (10 г, 72,90 ммоль, 1,5 экв) в MeCN (100 мл), затем добавляли K_2CO_3 (8,7 г, 62,49 ммоль, 1,3 экв). После этого медленно добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил) бензоата (15 г, 48,71 ммоль, 1 экв) в MeCN (120 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в EtOAc (350 мл) и промывали H_2O (3×100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (9,7 г, выход 57%). МС: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил-(R)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В запаянную пробирку вместимостью 100 мл помещали раствор метил-(R)-3-бром-4-(((2-гидрокси-2-фенилэтил)амино)метил)бензоата (4,0 г, 10,98 ммоль, 1 экв) в изопропанол (80 мл), затем добавляли K_2CO_3 (3,1 г, 22,43 ммоль, 2 экв). После этого добавляли CuI (630 мг, 3,31 ммоль, 0,3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в EtOAc (300 мл) и промывали H_2O (3×150 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в ДМФА и очищали при помощи С18-хроматографии (MeCN/ H_2O +0,05% ТФУ, от 5% до 20% за 15 мин) с получением ТФУ соли титульного соединения в виде твердого белого вещества (1,9 г, выход 61%). МС: (ES, m/z): 284 $[M+H]^+$.

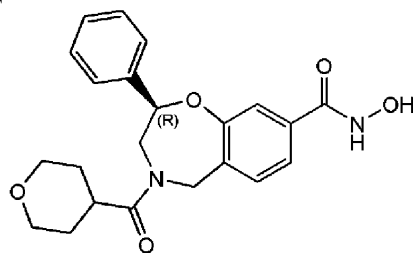
Стадия 3. Метил-(R)-2-фенил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата·ТФУ (100 мг, 0,77 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2,0 мл), затем добавляли НАТУ (114,8 мг, 0,30 ммоль, 1,2 экв) и тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (39,3 мг, 0,10 ммоль, 1,2 экв). К раствору добавляли DIEA (97,2 мг, 0,75 ммоль, 3 экв) при 0°C.

Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали H_2O (3×15 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 3:2) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (90 мг, 30% выход). МС: (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (R)-N-Гидрокси-2-фенил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

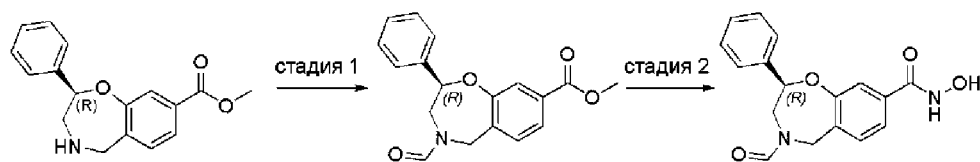


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-2-фенил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (90 мг, 0,23 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2 мл), затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,48 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,48 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (60,9 мг, выход 67%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,16 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,61-7,35 (m, 8H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,74-4,48 (m, 1H), 4,29-4,08 (m, 1H), 3,94-3,66 (m, 3H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,27-2,87 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 4H). MS: (ES, m/z): 397 [M+H]⁺.

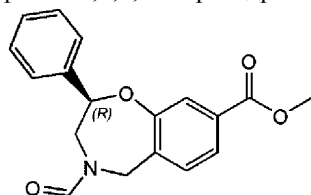
Таблица 15. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 23

Структура	Обнаруж. М+Н	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 381 [M+H] ⁺	11,15 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 8H), 5,11 (m, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,45-3,72 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,91-1,57 (m, 4H), 1,35 (m, 3H)

Пример 24. Получение (R)-4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

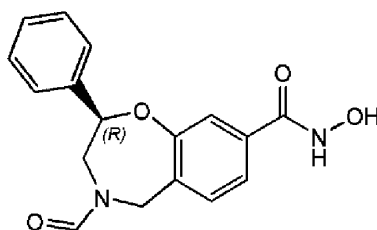


Стадия 1. Метил-(R)-4-формил-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



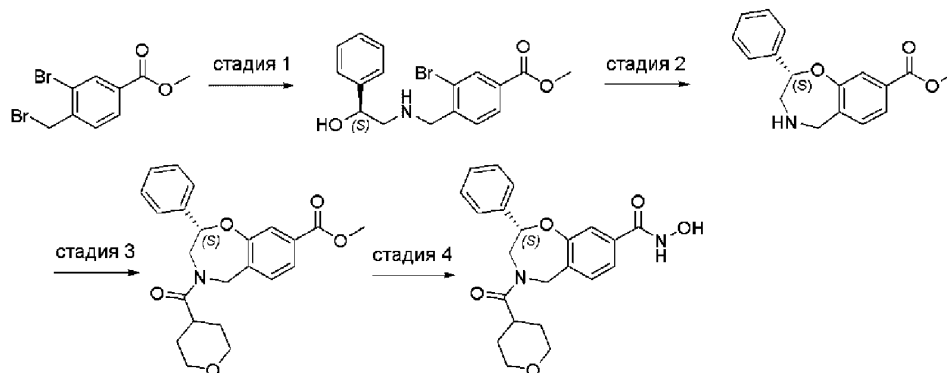
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата-ТФУ (110 мг, 1,48 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (2,0 мл). После этого добавляли Et₃N (27,6 мг, 1 экв). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Затем добавляли этилформиат (3,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 3:1) с получением титульного соединения в виде желтого масла (140 мг, выход 30%). MS: (ES, m/z): 312 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-4-Формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

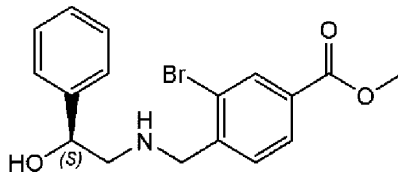


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-4-формил-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (140 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2,5 мл), затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,88 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,88 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (60,9 мг, 67% выход). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,14 (br, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,27-8,15 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 8H), 4,99-4,86 (m, 2H), 4,66-4,37 (m, 1H), 4,33-4,02 (m, 1H), 3,81-3,57 (m, 1H). MS: (ES, m/z): 313 [M+H]⁺.

Пример 25. Получение (S)-N-гидрокси-2-фенил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

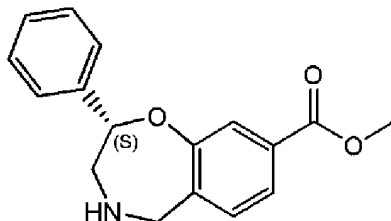


Стадия 1. Метил-(S)-3-бром-4-(((2-гидрокси-2-фенилэтил)амино)метил)бензоат



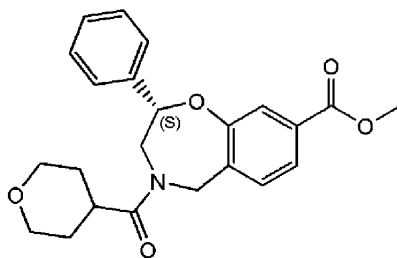
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор (S)-2-амино-1-фенилэтан-1-ола (10 г, 72,90 ммоль, 1,5 экв) в MeCN (150 мл), затем добавляли K₂CO₃ (8,7 г, 62,49 ммоль, 1,3 экв). После этого медленно добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил) бензоата (15 г, 48,71 ммоль, 1 экв) в MeCN (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Раствор разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Органический слой промывали H₂O (2×200 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (7,9 г, выход 45%). MS: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-(S)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В запаянную пробирку вместимостью 100 мл помещали раствор метил-(S)-3-бром-4-(((2-гидрокси-2-фенилэтил)амино)метил)бензоата (7,9 г, 21,69 ммоль, 1 экв) в изопропанол (180 мл), затем добавляли K₂CO₃ (4,49 г, 32,54 ммоль, 1,5 экв). После этого добавляли CuI (1,24 г, 6,53 ммоль, 0,3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли H₂O (150 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (2,9 г, выход 47%). MS: (ES, m/z): 284 [M+H]⁺.

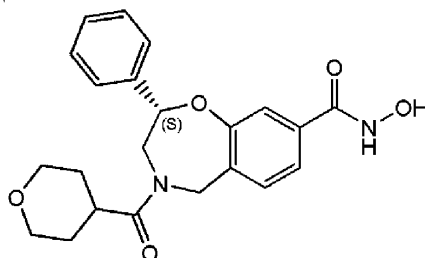
Стадия 3. Метил-(S)-2-фенил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл добавляли раствор метил-(S)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2,0 мл), НАТУ (161 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв) и тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоте (46 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) и DIEA (13,6 мг, 1,05 ммоль, 3 экв) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органический слой промывали H₂O (3×10 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желтого масла (100 мг, выход 72%). МС: (ES, m/z): 396 [M+H]⁺.

Стадия 4. (S)-N-Гидрокси-2-фенил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

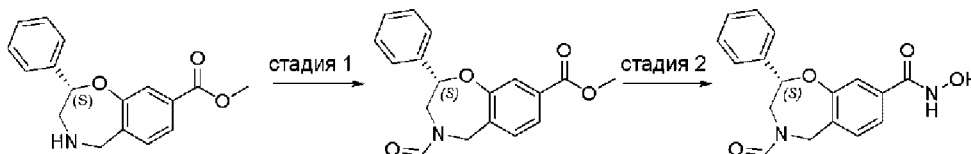


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-2-фенил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл), затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,42 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,42 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В за 10 мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (54,3 мг, выход 54%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,16 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,51-7,32 (m, 6H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,81-4,46 (m, 1H), 4,33-4,06 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 0.5H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,76-3,66 (m, 0.5H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,13-2,98 (m, 0.5H), 2,97-2,84 (m, 0.5H), 1,65-1,37 (m, 3H), 1,31-1,20 (m, 1H). МС: (ES, m/z): 397 [M+H]⁺.

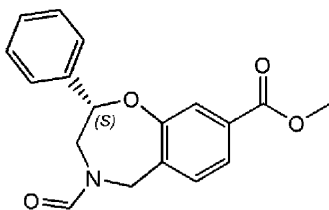
Таблица 16. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 25

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 381 [M+H] ⁺	11,16 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 8H), 5,26-5,08 (m, 1H), 5,03-4,79 (m, 1H), 4,56-4,41 (m, 1H), 4,11-3,62 (m, 2H), 2,49-2,18 (m, 2H), 1,98-1,53 (m, 4H), 1,41-1,28 (s, 3H)

Пример 26. Получение (S)-4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

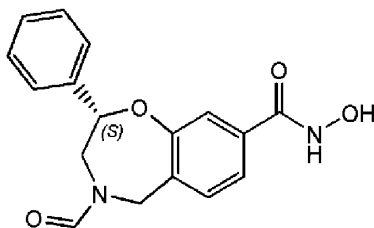


Стадия 1. Метил-(S)-4-формил-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



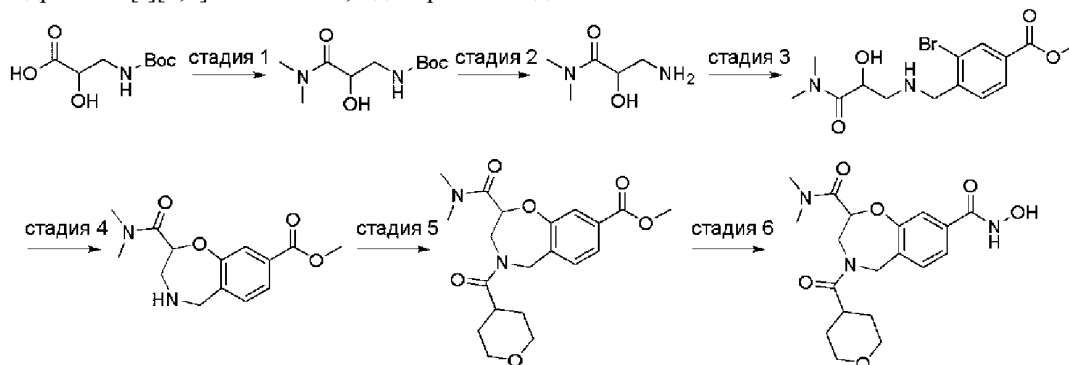
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) и этилформиат (3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 61°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желтого масла (50 мг, выход 46%). МС: (ES, m/z): 312 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-4-Формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

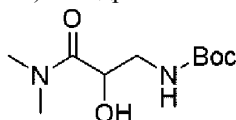


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-4-формил-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл), затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,32 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,31 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В за 10 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (3,8 мг, выход 8%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,38-10,89 (br, 1H), 9,23-8,89 (br, 1H), 8,27-8,13 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 5H), 5,01-4,86 (m, 2H), 4,66-4,33 (m, 1H), 4,23-4,03 (m, 1H), 3,81-3,58 (m, 1H). МС: (ES, m/z): 313 [M+H]⁺.

Пример 27. Получение N⁸-гидрокси-N²,N²-диметил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-2,8-дикарбоксиамида



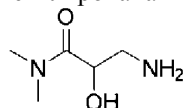
Стадия 1. трет-Бутил-(3-(диметиламино)-2-гидрокси-3-оксопропил)карбамат



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали раствор 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипропановой кислоты (1 г, 4,87 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (24 мл), диметиламингидрохлорида (800 мг, 9,81 ммоль, 2 экв) и 4-диметиламинопиридина (1,49 г, 12,21 ммоль, 2,5 экв). После этого по каплям добавляли раствор N,N'-дициклогексилкарбодиимида (1,51 г, 7,33 ммоль, 1,5 экв) в CH₂Cl₂ (5 мл) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при указанной температуре в течение 3 дней. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, и осадок заново растворяли в Et₂O (20 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок заново растворяли в EtOAc (20 мл) и полученную смесь промывали вод. NH₄Cl (3×10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением титульного соединения в виде коричневого масла (800 мг неочищ.), которое использовали

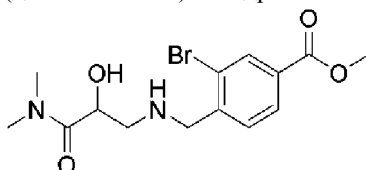
без дальнейшей очистки.

Стадия 2. 3-Амино-2-гидрокси-N,N-диметилпропанамид



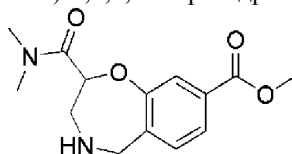
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали раствор трет-бутил-(3-(диметиламино)-2-гидрокси-3-оксопропил)карбамата (800 мг, 3,44 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (8 мл). После этого добавляли ТФУ (3 мл) по каплям при перемешивании при 0°C . Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и осадок заново растворяли в H_2O (2 мл). Добавляли водный 2 н. NaOH добавляли для доведения значения pH до 7 и полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в EtOAc (20 мл) и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (500 мг неочищ.), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Метил-3-бром-4-(((3-(диметиламино)-2-гидрокси-3-оксопропил)амино)метил)бензоат



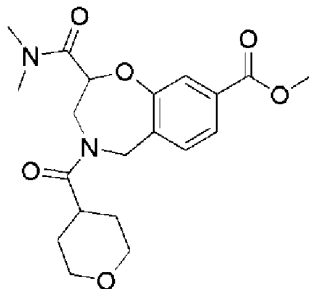
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали раствор 3-амино-2-гидрокси-N,N-диметилпропанамид (500 мг, 3,78 ммоль, 2 экв) в MeCN (8 мл) и K_2CO_3 (389 мг, 2,82 ммоль, 1,5 экв). После этого добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (618 мг, 2,01 ммоль, 1 экв) в MeCN (5 мл) по каплям при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при указанной температуре в течение 24 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и осадок заново растворяли в H_2O (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и органический слой промывали H_2O (2×10 мл). Растворитель удаляли под вакуумом и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:13) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (80 мг, выход 11%). МС: (ES, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Метил-2-(диметилкарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В запаянную пробирку вместимостью 8 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали смесь метил-3-бром-4-(((3-(диметиламино)-2-гидрокси-3-оксопропил)амино)метил)бензоата (80 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в изопропанол (4 мл), K_2CO_3 (46 мг, 0,33 ммоль, 1,5 экв) и CuI (13 мг, 0,07 ммоль, 0,3 экв). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь концентрировали под вакуумом. Добавляли воду и полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой промывали H_2O (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:13) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (30 мг, выход 48%). МС: (ES, m/z): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

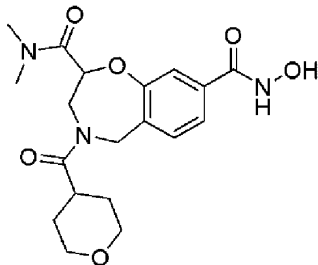
Стадия 5. Метил-2-(диметилкарбамоил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор оксан-4-карбоновой кислоты (13 мг, 0,10 ммоль, 1 экв) в ДМФА (1,5 мл) и HATU (45 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв). После этого добавляли раствор метил-2-(диметилкарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв) в ДМФА (0,5 мл) и DIEA (38 мг, 0,29 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Добавляли воду и полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×10

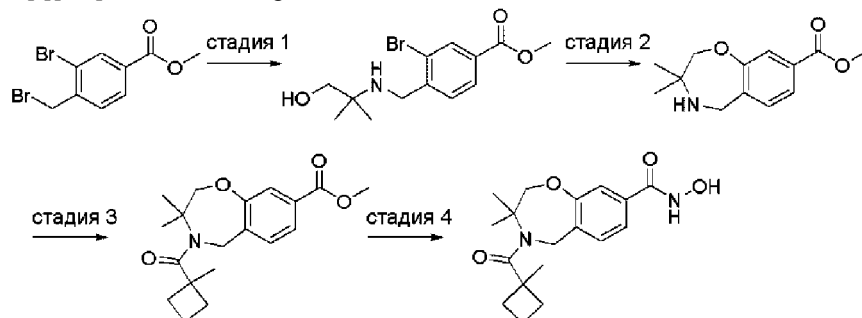
мл). Органический слой промывали H_2O (2×10 мл) и соевым раствором (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ /петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желтого масла (15 мг, выход 36%). МС: (ES, m/z): 391 $[M+H]^+$.

Стадия 6. N^8 -Гидрокси- N^2,N^2 -диметил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-2,8-дикарбоксамид

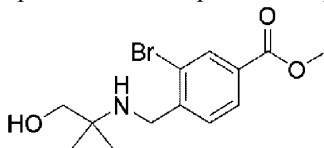


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-2-(диметилкарбамоил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (15 мг, 0,04 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл), затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,1 мл, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,1 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 30% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (3,7 мг, выход 25%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm): 11,41-11,11 (бг, 1H), 7,61-7,42 (m, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,89-4,72 (m, 1H), 4,69-4,42 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 3H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 3H), 2,92-2,86 (m, 3H), 1,61-1,24 (m, 4H). МС: (ES, m/z): 392 $[M+H]^+$.

Пример 28. Получение N-гидрокси-3,3-диметил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

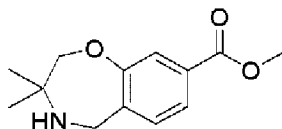


Стадия 1. Метил-3-бром-4-[[1-(гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино]метил]бензоат



В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор 2-амино-2-метилпропан-1-ола (11,52 г, 129,24 ммоль, 2 экв) в MeCN (150 мл), K_2CO_3 (13,40 г, 97,10 ммоль, 1,5 экв). После этого по каплям добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (20 г, 64,94 ммоль, 1 экв) в MeCN (50 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (200 мл). Полученный раствор экстрагировали $EtOAc$ (3×200 мл) и органические слои объединяли, промывали H_2O (3×200 мл) и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ /петролейный эфир, 1:4) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (8,7 г, выход 42%). МС: (ES, m/z): 316 $[M+H]^+$.

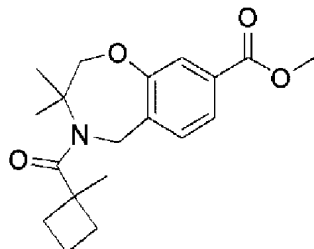
Стадия 2. Метил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В реактор с баком высокого давления вместимостью 250 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-3-бром-4-[[1-(гидрокси-2-метилпропан-2-

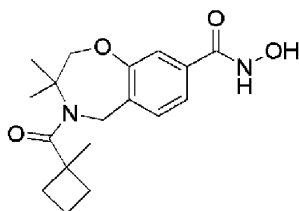
ил)амино]метил]бензоата (8,7 г, 27,52 ммоль, 1 экв) в изопропанол (150 мл), K_2CO_3 (5,7 г, 41,30 ммоль, 1,5 экв) и CuI (1,57 г, 8,26 ммоль, 0,3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане, затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (200 мл). Полученный раствор экстрагировали $EtOAc$ (3×200 мл) и объединенные органические слои промывали H_2O (3×200 мл) и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ /петролейный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде зеленого масла (3,9 г, выход 60%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm): 7,63-7,60 (d, $J=12,8$ Гц, 1H), 7,54-7,52 (s, 1H), 7,25-7,23 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,94-3,89 (m, 5H), 1,23 (s, 6H). МС: (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Метил-3,3-диметил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



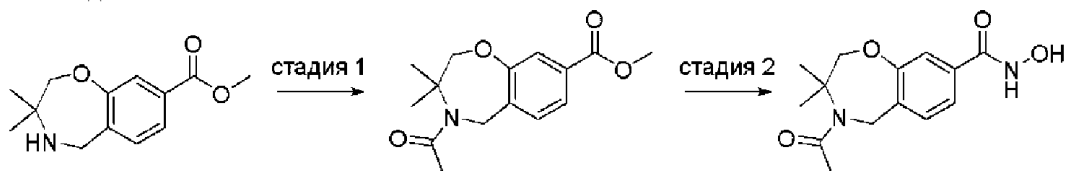
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (200 мг, 0,85 ммоль, 1 экв) в ТГФ (3 мл) и пиридин (336 мг, 4,25 ммоль, 5 экв). После этого по каплям добавляли раствор 1-метилциклобутан-1-карбонилхлорида (120 мг, 0,91 ммоль, 1 экв) в ТГФ (1 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (10 мл). Полученный раствор экстрагировали $EtOAc$ (3×10 мл) и объединенные органические слои промывали H_2O (3×10 мл) и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ /петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желтого масла (54 мг, выход 19%). МС: (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$.

Стадия 4. N-гидрокси-3,3-диметил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

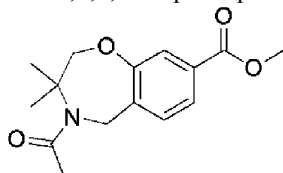


В запаянную пробирку вместимостью 8 мл помещали раствор метил-3,3-диметил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (54 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл). После этого добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,33 мл, 30 экв). К раствору добавляли вод. 1 н. $NaOH$ (0,33 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 15% В до 41% В за 10 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде светло-розового твердого вещества (13 мг, выход 24%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 7,26-7,19 (m, 3H), 4,51-4,22 (m, 4H), 2,13-2,10 (s, 2H), 1,88-1,83 (s, 3H), 1,51-1,45 (m, 7H), 1,34 (s, 1H). МС: (ES, m/z): 333 $[M+H]^+$.

Пример 29. Получение 4-ацетил-N-гидрокси-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

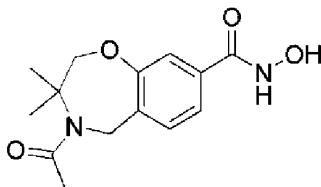


Стадия 1. Метил-4-ацетил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



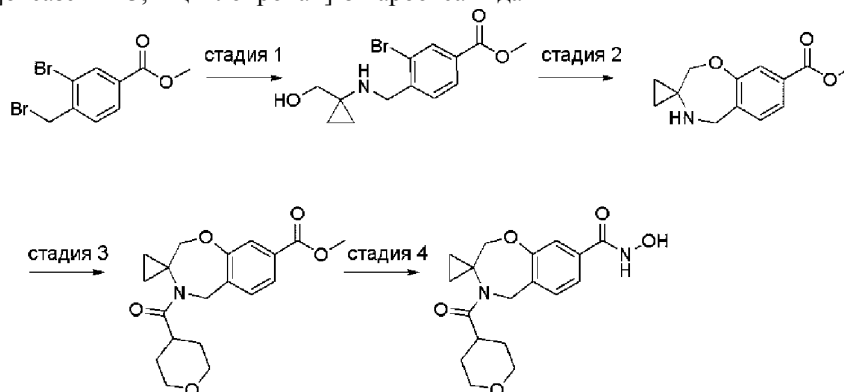
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (2 мл) и Et_3N (172 мг, 1,70 ммоль, 4 экв). После этого по каплям добавляли раствор ацетилхлорида (37 мг, 0,47 ммоль, 1,1 экв) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в CH_2Cl_2 (30 мл) и промывали H_2O (3×20 мл). Органический слой высушивали над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде зеленого масла (80 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 4-Ацетил-N-гидрокси-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

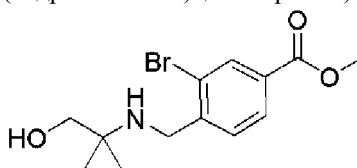


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-4-ацетил-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (171 мг, 0,62 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,5 мл) и затем вод. 1 н. NaOH (1,23 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в H_2O , 1,22 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 4% В до 23% В за 6 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого коричневого вещества (41 мг, выход 24%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,13 (br, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,44 (s, 6H). МС: (ES, m/z): 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30. Получение N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксамид

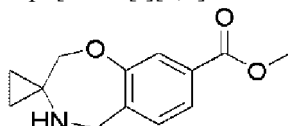


Стадия 1. Метил-3-бром-4-(((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)метил)бензоат



В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали гидрохлорид (1-аминоциклопропил)метанола (6 г, 48,55 ммоль, 2 экв), K_2CO_3 (11 г, 79,59 ммоль, 3,5 экв) в MeCN (120 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После этого добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (15 г, 48,71 ммоль, 1 экв) в MeCN (150 мл) по каплям при перемешивании при 0°C за 2 ч. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желтого масла (7 г, выход 46%). МС: (ES, m/z): 314,316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

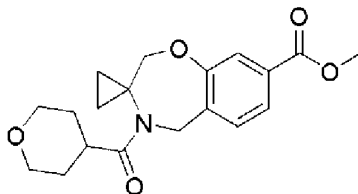
Стадия 2. Метил-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксилат



В запаянную пробирку вместимостью 40 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере

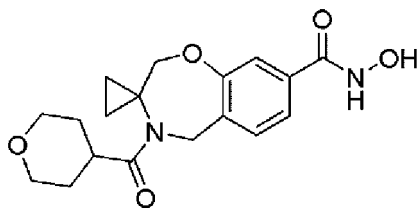
азота, помещали раствор метил-3-бром-4-(((1-(гидроксиметил)циклопропил)амино)метил)бензоата (1,5 г, 4,77 ммоль, 1 экв), CuI (273 мг, 1,43 ммоль, 0,3 экв), K₂CO₃ (992 мг, 7,18 ммоль, 1,5 экв) в изопропанол (28 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и осадок разбавляли CH₂Cl₂ (150 мл). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи C18-хроматографии (MeCN/H₂O+0,05% ТФУ, 1:4) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (0,8 г, выход 72%). МС: (ES, m/z): 234 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*f*][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксилат



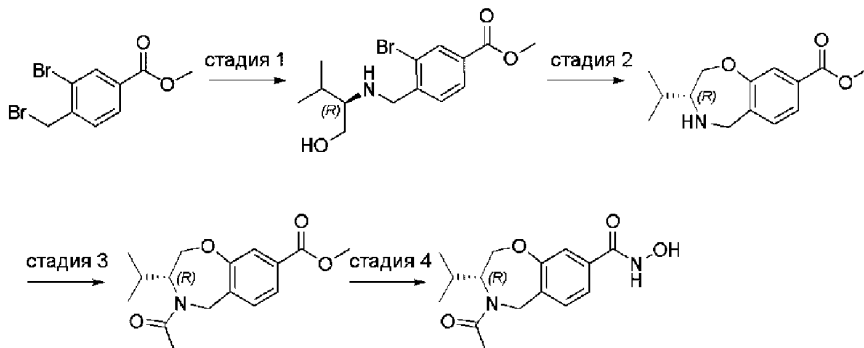
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали раствор метил-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*f*][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксилата (130 мг, 0,56 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (10 мл) и пиридин (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли оксан-4-карбонилхлорид (400 мг, 2,69 ммоль, 4,83 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (60 мг, выход 31%). МС: (ES, m/z): 346 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-Гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*f*][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксамид

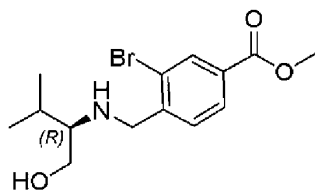


В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*f*][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксилат (60 мг, 0,17 ммоль, 1 экв), NH₂OH (50% в воде, 0,50 мл, 44,56 экв), вод. 1 н. NaOH (1,5 мл, 8,82 экв) и ТГФ/МеОН (4:1, 3 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 12% В до 34% В за 9 мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (21,5 мг, выход 32%). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,18 (br, 1H), 7,57-7,29 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,57-3,24 (m, 2H), 3,23-2,75 (m, 1H), 1,48-0,85 (m, 8H). МС: (ES, m/z): 347 [M+H]⁺.

Пример 31. Получение (R)-4-ацетил-N-гидрокси-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

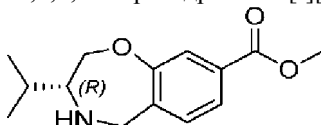


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)метил)бензоат



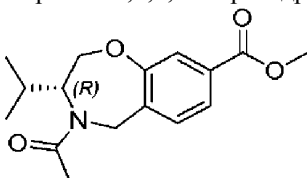
В круглодонную колбу вместимостью 1 л помещали раствор (R)-2-амино-3-метилбутан-1-ола (23,33 г, 226,15 ммоль, 2 экв) в MeCN (300 мл). После этого по каплям добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (35 г, 113,65 ммоль, 1 экв) в MeCN (200 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H₂O (300 мл), экстрагировали EtOAc (3×200 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:4) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (22 г, выход 59%). МС: (ES, m/z): 330 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-(R)-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



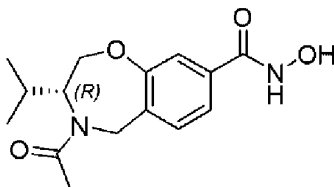
В реактор с баком высокого давления вместимостью 500 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-(R)-3-бром-4-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)метилбензоата (13 г, 39,37 ммоль, 1 экв) в изопропанол (260 мл), K₂CO₃ (8,16 г, 59,13 ммоль, 1,5 экв) и CuI (2,25 г, 11,84 ммоль, 0,3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 110°C на масляной бане и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H₂O (300 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3×300 мл) и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде желтого масла (4,9 г, выход 50%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,66-7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,30-7,28 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,52-4,22 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 3H), 3,81-3,62 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 1H), 1,09-0,91 (m, 6H). МС: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил-(R)-4-ацетил-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (150 мг, 0,60 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (3 мл) и Et₃N (243 мг, 2,40 ммоль, 4 экв). После этого по каплям добавляли раствор ацетилхлорида (52 мг, 0,66 ммоль, 1,1 экв) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл), промывали H₂O (3×20 мл), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде желтого масла (120 мг, выход 68%). МС: (ES, m/z): 292 [M+H]⁺.

Стадия 4. (R)-4-Ацетил-N-гидрокси-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



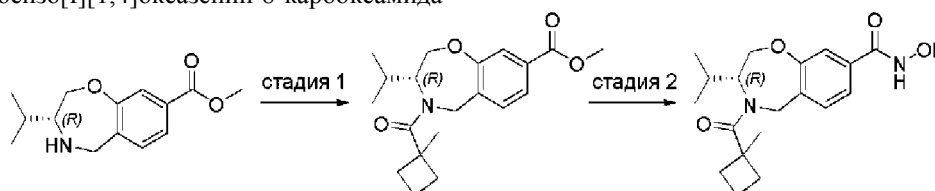
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-4-ацетил-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (120 мг, 0,41 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл) с последующим добавлением вод. 1 н. NaOH (0,82 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,82 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 40% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (81 мг, выход 67%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,14 (br, 1H), 7,37-7,19 (m, 3H),

4,95-4,90 (d, J=15,0 Гц, 0.3H), 4,80-4,75 (d, J=15,0 Гц, 0.6H), 4,58- 4,47 (m, 1.4H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,88-3,81 (m, 0.7H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1-0,98 (m, 6H). МС: (ES, m/z): 293 [M+H]⁺.

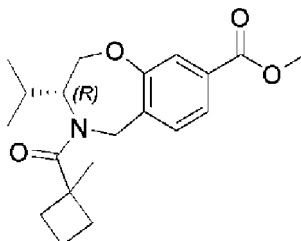
Таблица 17. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 31, с использованием (S)-2-амино-3-метилбутан-1-ола.

Структура	Обнаруж. М+Н	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 293 [M+H] ⁺	11,13 (s, 1H), 7,41-7,11 (m, 3H), 4,98-4,72 (m, 1H), 4,62-4,41 (m, 2H), 4,39-4,17 (m, 2H), 2,11-1,88 (m, 4H), 1,08-0,81 (m, 6H)
	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,17 (br, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,43-7,17 (m, 3H), 4,92-4,77 (m, 2H), 4,57-4,55 (m, 0.6H), 4,38-4,28 (m, 2.4H), 4,08-4,01 (m, 0.4H), 3,85-3,83 (m, 1H), 3,81-3,65 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 0.6H), 2,95-2,92 (m, 0.4H), 2,76 (m, 0.6H), 2,01-1,72 (m, 1H), 1,70-1,23 (m, 3H), 1,02-0,81 (m, 6H), 0,71-0,68 (m, 1H)

Пример 32. Получение (R)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

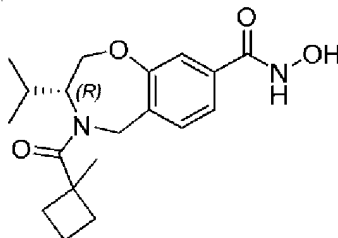


Стадия 1. Метил-(R)-3-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2 мл), НАТУ (184 мг, 0,48 ммоль, 1,20 экв), 1-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту (46 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) и DIEA (156 мг, 1,21 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали H₂O (3×10 мл) и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:4) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (75 мг, выход 54%). МС: (ES, m/z): 346 [M+H]⁺.

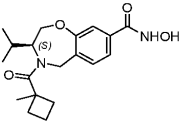
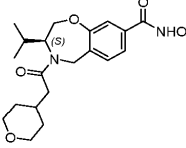
Стадия 2. (R)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



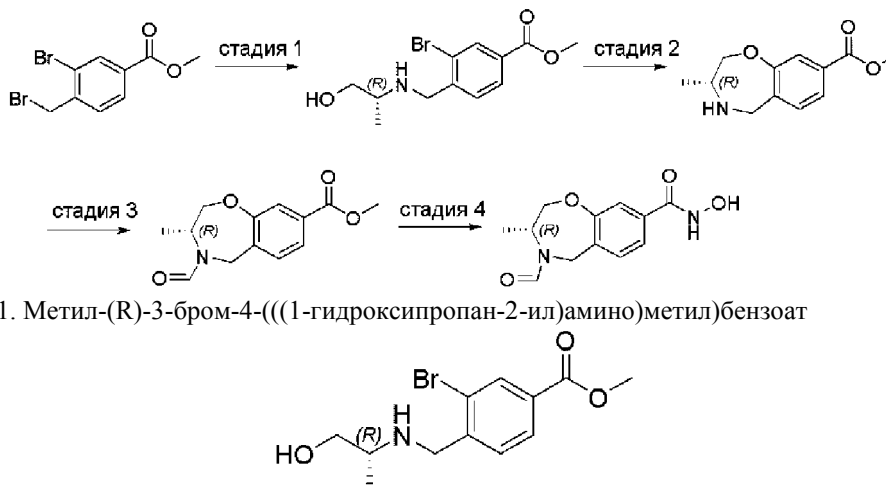
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-3-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (75 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл) с последующим добавлением NH₂OH (50% в воде, 0,43 мл, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,44 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25

мл/мин; Градиент: от 5% В до 70% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого розового вещества (45 мг, выход 60%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,39-10,80 (br, 1H), 7,40-7,09 (m, 3H), 4,80-4,63 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 1,98-1,60 (m, 5H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 3H), 1,08-0,72 (m, 6H). МС: (ES, m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 18. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 32, с использованием метил-(S)-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата

Структура	Обнаруж. M+H	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,15 (br, 1H), 7,39-7,19 (m, 3H), 4,75-4,71 (d, $J=17,6$ Гц, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 4,41-4,29 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,01-1,59 (m, 5H), 1,59-1,42 (m, 1H), 1,39-1,22 (m, 3H), 0,99-0,89 (m, 3H), 0,87-0,72 (m, 3H)
	(ES, m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,13 (br, 1H), 7,71 (br, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,98-4,89 (m, 0.3H), 4,81-4,55 (m, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 3,98-3,87 (m, 0.3H), 3,76-3,72 (m, 1.3H), 3,66-3,63 (m, 0.7H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 1H), 2,27-2,09 (m, 0.3H), 1,89-1,79 (m, 2.7H), 1,54-1,38 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 1H), 1,14-1,09 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 4H), 0,86-0,80 (m, 3H)

Пример 33. Получение (R)-4-формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

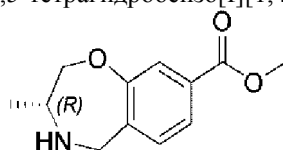


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)бензоат

В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали (R)-2-аминопропан-1-ол (3,64 г, 48,46 ммоль, 1 экв), MeCN (120 мл), K_2CO_3 (10,05 г, 72,72 ммоль, 1,5 экв) и метил-3-бром-4-(бромметил)бензоат (15 г, 48,71 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (200 мл).

Полученный раствор экстрагировали EtOAc (2×300 мл), высушивали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:5) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (6,5 г, выход 44%). МС: (ES, m/z): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

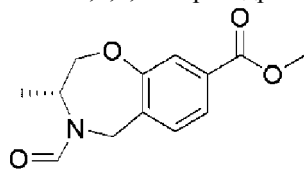
Стадия 2. Метил-(R)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В реактор с баком высокого давления вместимостью 100 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали метил-(R)-3-бром-4-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)бензоат (4 г, 13,24 ммоль, 1 экв), изопропанол (80 мл), K_2CO_3 (2,67 г, 19,32 ммоль, 1,5 экв) и CuI (760 мг, 3,99

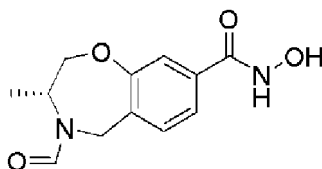
ммоль, 0,3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли водой (200 мл). Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2×200 мл), высушивали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде желтого масла (2,1 г, выход 72%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 9,30-9,15 (br, 1H), 7,74-7,72 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 4,47-4,36 (m, 3H), 3,85-3,79 (s, 3H), 3,77-3,75 (m, 2H), 1,23-1,22 (d, $J=6,0$ Гц, 2H). МС: (ES, m/z): 222 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-(R)-4-формил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



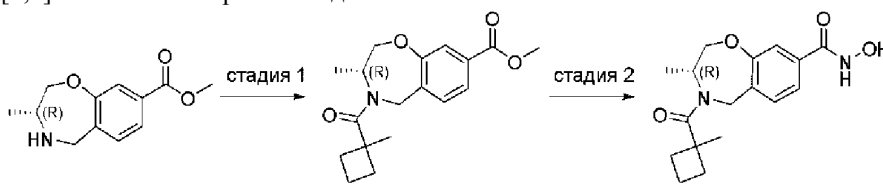
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (94 мг, 0,42 ммоль, 1 экв) и этилформиат (2 мл, 1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при 57°C на масляной бане. Смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (100 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. (R)-4-Формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

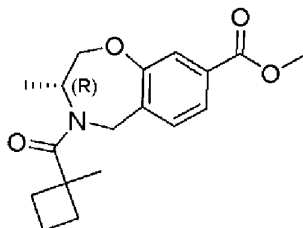


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-4-формил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) и ТГФ/MeOH (4:1, 2,5 мл). К раствору добавляли вод. 1 н. NaOH (0,8 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в H_2O , 0,8 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 24% В за 6 мин; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (66 мг, выход 45%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,14 (br, 1H), 8,15-8,13 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,34-7,21 (m, 3H), 4,91-4,79 (q, 1H), 4,68-4,43 (m, 2H), 4,39-4,11 (m, 3H), 1,23-1,09 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 34. Получение (R)-N-гидрокси-3-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



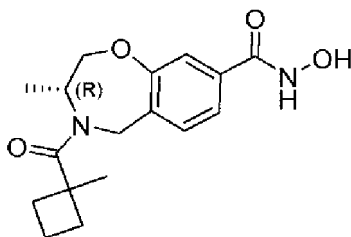
Стадия 1. Метил-(R)-3-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 20 мл помещали раствор метил-(R)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) в ДМФА (13 мл), 1-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту (80 мг, 0,70 ммоль, 1,2 экв), НАТУ (150 мг, 0,39 ммоль, 1,2 экв) и DIEA (150 мг, 1,16 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:5) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (80 мг, выход 56%). МС: (ES, m/z): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

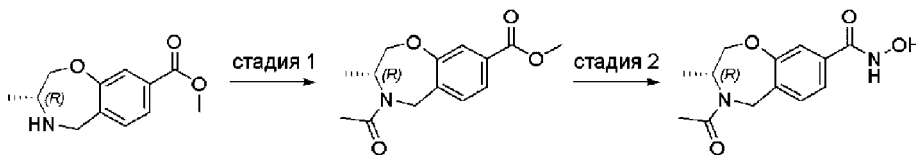
Стадия 2. (R)-N-гидрокси-3-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробен-

зо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаид

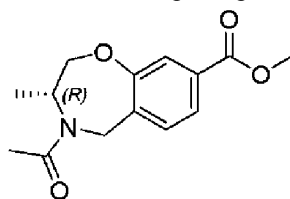


В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали раствор метил-(R)-3-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (80 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,5 мл). После этого добавляли вод. 1 н. NaOH (0,50 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в воде, 0,50 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge XP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 12% В до 47% В за 12 мин; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (41 мг, выход 51%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 11,13 (br, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,32-7,18 (m, 3H), 4,85-4,68 (m, 1,5H), 4,41-4,37 (m, 0,5H), 4,28-4,06 (m, 3H), 2,50-2,43 (m, 0,6H), 2,32-2,25 (m, 1H), 1,96-1,73 (m, 3H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,34 (s, 1,4 H), 1,27 (s, 1,5 H), 1,21-1,20 (m, 1,4H), 1-0,99 (m, 1,5 H). МС: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

Пример 35. Получение (R)-4-ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаида

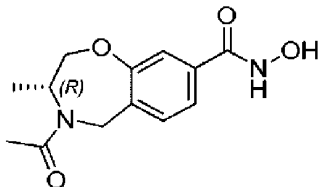


Стадия 1. Метил-(R)-4-ацетил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо [f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



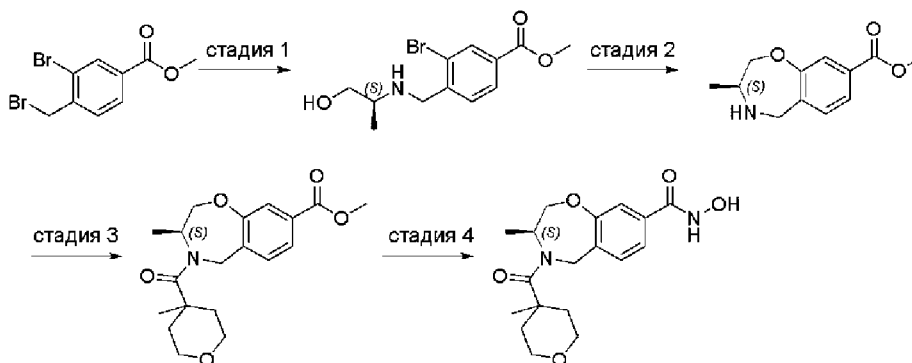
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (80 мг, 0,24 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (2 мл) и Et₃N (96 мг, 0,95 ммоль, 4 экв) с последующим добавлением раствора ацетила хлорида (20 мг, 0,25 ммоль, 1,1 экв) в CH₂Cl₂ (1 мл) по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде коричневого масла (60 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 264 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-4-Ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаид

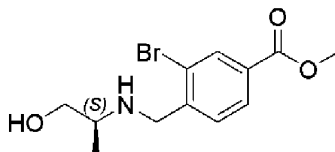


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(R)-4-ацетил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (60 мг, 0,23 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 1,5 мл) с последующим добавлением вод. 1 н. NaOH (0,45 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в воде, 0,44 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 4% В до 18% В за 6 мин; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (12 мг, выход 20%). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm): 11,17 (br, 1H), 9 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 4H), 4,96-4,79 (m, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,36-4,12 (m, 3H), 2,03 (s, 1H), 1,20 (s, 2H), 1,21-1,19 (m, 1H), 1,18-1,08 (m, 2H). МС: (ES, m/z): 265 [M+H]⁺.

Пример 36. Получение (S)-N-гидрокси-3-метил-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаида

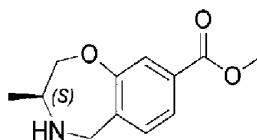


Стадия 1. Метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)бензоат



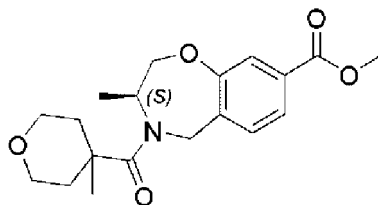
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (10 г, 32,47 ммоль, 1 экв) в ТГФ (150 мл), (S)-2-аминопропан-1-ол (2,4 г, 31,95 ммоль, 1 экв) и K_2CO_3 (6,7 г, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок промывали EtOAc/петролейным эфиром (1:10, 20 мл) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (5 г, выход 51%). МС: (ES, m/z): 302 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)бензоата (3,2 г, 10,59 ммоль, 1 экв) в изопропанол (35 мл), K_2CO_3 (2,20 г, 15,92 ммоль, 1,5 экв) и CuI (610 мг, 3,20 ммоль, 0,3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 19 ч при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали H_2O (3×100 мл). Органическую фазу концентрировали, и осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:4) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (1 г, выход 43%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm): 7,57-7,50 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,99-3,81 (m, 5H), 3,37-3,21 (m, 2H), 3,17-3,10 (s, 1H), 1,05-0,94 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). МС: (ES, m/z): 222 $[M+H]^+$.

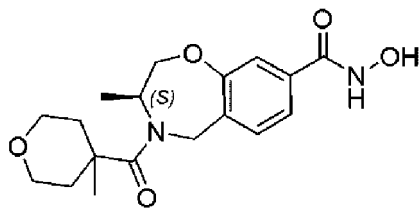
Стадия 3. Метил-(S)-3-метил-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2,0 мл), NATU (205 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв), 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновую кислоту (77,8 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв) и DIEA (174 мг, 1,35 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл).

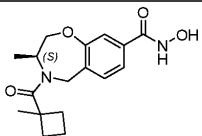
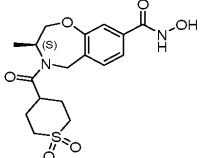
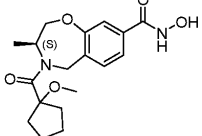
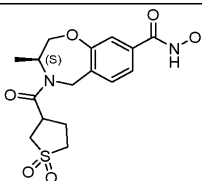
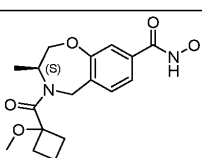
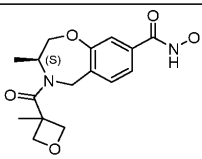
Органический слой промывали H_2O (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 2:3) с получением титульного соединения в виде оранжевого масла (52 мг, выход 33%). МС: (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$.

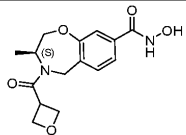
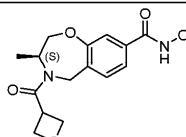
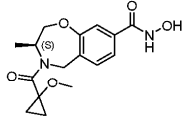
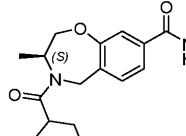
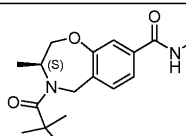
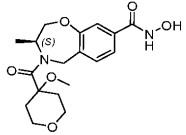
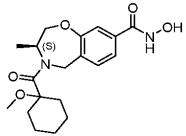
Стадия 4. (S)-N-Гидрокси-3-метил-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

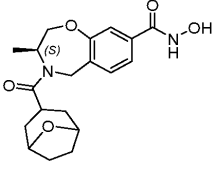
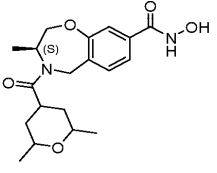
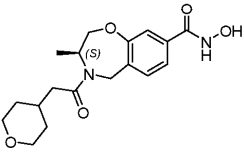
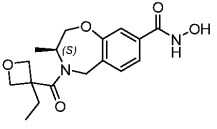
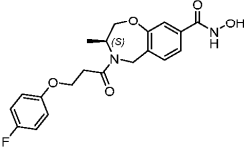
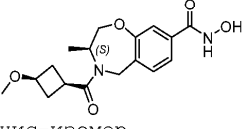


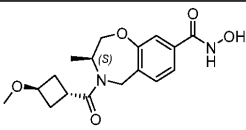
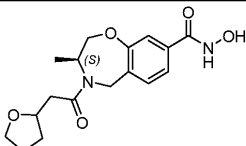
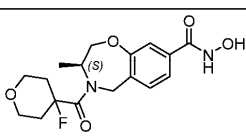
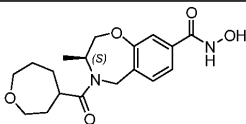
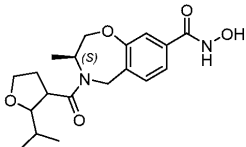
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-3-метил-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (52 мг, 0,15 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,0 мл). Затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,3 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,3 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 35% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титulyного соединения в виде твердого оранжевого вещества (20,7 мг, выход 30%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,13 (s, 1H), 9,02-8,93 (br, 1H), 7,31-7,25 (s, 2H), 7,21-7,17 (s, 1H), 4,80-4,87 (m, 3H), 4,25-4,10 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 2H), 1,96-1,93 (d, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,210 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). MS: (ES, m/z): 349 [M+H]⁺.

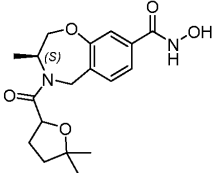
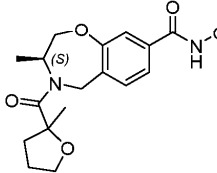
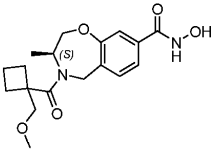
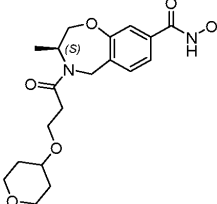
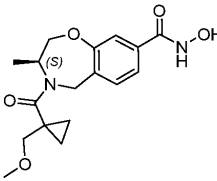
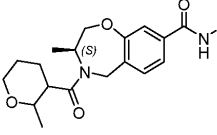
Таблица 19. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 36, с такими модификациями: (1) На Стадии 3 растворитель может представлять собой ДМФА, DMA или CH_2Cl_2 ; (2) На Стадии 3 основание может представлять собой DIEA или Et_3N ; (3) На Стадии 4 колонка для преп-ВЭЖХ может представлять собой Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм с использованием ТФУ, муравьиной кислоты или NH_4HCO_3 в качестве вспомогательных веществ к воде Подвижной фазы А; или колонку XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм с использованием ТФУ, муравьиной кислоты или NH_4HCO_3 в качестве вспомогательного вещества к воде Подвижной фазы А.

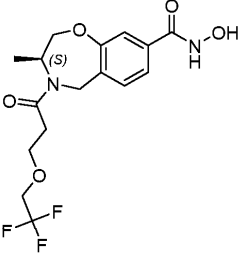
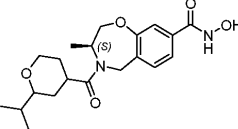
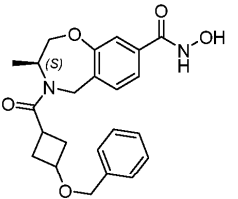
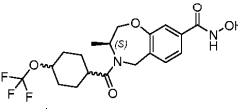
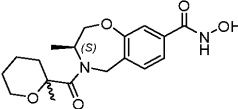
<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>M+H</u>	<u>¹H-ЯМР (300 или 400 МГц, ДМСО-d₆) δ(ppm)</u>
	(ES, m/z): 319 [M+H] ⁺	11,14 (s, 1H), 7,32-7,19 (m, 3H), 4,85-4,77 (m, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,29-4,07 (m, 3H), 2,29-2,26 (d, J=9 Гц 1H), 1,96-1,90 (m, 4H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,49-1,46 (m, 3H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 2H)
	(ES, m/z): 383 [M+H] ⁺	11,15 (br, 1H), 9,50-8,47 (br, 1H), 7,44-7,16 (m, 3H), 4,94-4,87 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,30-4,16 (m, 2H), 3,28-2,92 (m, 5H), 2,11-1,97 (m, 2.5H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 0.5H), 1,21-1,05 (m, 3H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,14 (br, 1H), 9,01 (br, 1H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,38-7,19 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,14-4,93 (m, 1H), 4,85-4,49 (m, 2H), 4,27-4,10 (m, 2H), 3,02 (s, 1.4H), 2,61 (s, 1.6H), 2,11-1,78 (m, 3H), 1,69-1,39 (m, 5H), 1,21 (m, 1.4H), 1,05 (m, 1.6H)
	(ES, m/z): 369 [M+H] ⁺	11,23-11,03 (m, 1H), 9,21-8,76 (br, 1H), 7,49-7,12 (m, 3H), 5,01-4,79 (m, 2H), 4,77-4,43 (m, 1H), 4,38-4,09 (m, 2H), 3,79-3,61 (m, 1H), 3,41-3,29 (m, 1H), 3,27-3,05 (m, 2H), 2,97-2,81 (m, 1H), 2,39-2,01 (m, 1H), 1,89-1,52 (m, 1H), 1,29-1,01 (m, 3H)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,15 (br, 1H), 7,34-7,16 (m, 3H), 4,85-4,67 (m, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,68-2,54 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,22-2,15 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 1H), 1,19-1,06 (m, 3H)
	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,16-11,14 (br, 1H), 9,29-8,71 (br, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,21-7,20 (m, 1H), 4,94-4,71 (m, 3H), 4,48-4,44 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4,35-4,06 (m, 4H), 3,79-3,75 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,54-1,50 (d, J=16,0 Гц, 3H), 1,20-1,05 (m, 3H)

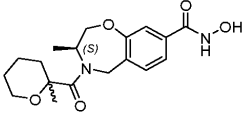
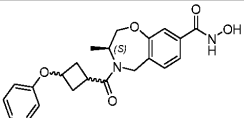
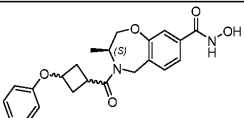
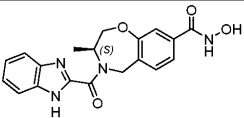
	(ES, m/z): 307 [M+H] ⁺	11,21-10,95 (s, 1H), 9,31-8,65 (br, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 7,24-7,12 (s, 1H), 4,98-4,81 (m, 2H), 4,78-4,61 (m, 2H), 4,58-4,34 (m, 1H), 4,31-4,13 (m, 3H), 4,11-3,85 (m, 2H), 1,19-1,01 (m, 3H)
	(ES, m/z): 355 [M+H] ⁺	11,23-10,98 (s, 1H), 9,39-8,63 (br, 1H), 7,52-7,26 (m, 2H), 7,23-7,13 (m, 1H), 4,98-4,73 (m, 1H), 4,62-4,29 (m, 4H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,09-3,87 (m, 2H), 3,77-3,63 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 1H), 1,31-1,02 (m, 3H)
	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,13 (br, 1H), 8,97 (br, 1H), 7,39-7,10 (m, 3H), 5,03-4,51 (m, 3H), 4,32-4,10 (m, 2H), 3,18 (s, 1.8H), 2,69 (s, 1.2H), 1,34- 0,96 (m, 5H), 0,85-0,60 (m, 2H)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,02 (br, 1H), 9,37-8,41 (br, 1H), 7,42- 7,15 (m, 3H), 4,92-4,70 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 2H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1.5H), 3,15-3,09 (m, 0.5H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 1H), 1,21-1,19 (m, 1H), 1,04-1,03 (m, 2H)
	(ES, m/z): 323 [M+H] ⁺	11,31-10,88 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,27-7,12 (m, 2H), 5,35-5,09 (m, 1H), 4,92-4,45 (m, 2H), 4,28-4,09 (m, 2H), 3,21-2,98 (m, 1H), 2,87-2,67 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 4H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,09-0,99 (m, 2H)
	(ES, m/z): 365 [M+H] ⁺	11,15-11,21 (d, 2H), 9,05 (br, 1H), 7,34- 7,17 (m, 3H), 5,36-5,22 (m, 1H), 4,87-4,49 (m, 2H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,61-3,46 (m, 4H), 2,68-2,50 (m, 3H), 1,93-1,56 (m, 4H), 1,23-1,06 (m, 3H)
	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,15 (m, 1H), 8,96 (br, 1H), 7,37-7,14 (m, 3H), 5,42-5,21 (m, 1H), 4,84-4,45 (m, 2H), 4,23-4,10 (m, 2H), 3,06 (s, 1.4H), 2,67 (s, 1.6H), 1,99-1,58 (m, 3H), 1,57- 1,29 (m, 6H), 1,23 (d, $J=6,4$ Гц, 1.4H), 1,22-1,11 (m, 1H), 1,03 (d, $J=6,4$ Гц, 1.6H)

	(ES, m/z): 361 [M+H] ⁺	11,16 (br, 1H), 7,43-7,15 (m, 3H), 4,91-4,71 (m, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 4H), 4,07-4,06 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,49-1,34 (m, 3H), 1,21-1,19 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,03-1,02 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 0,56-0,55 (m, 1H)
	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,15 (br, 1H), 7,39-7,16 (m, 3H), 4,92-4,86 (m, 1.5H), 4,72-4,67 (m, 0.6H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,29-4,14 (m, 2H), 3,65-3,64 (m, 1H), 3,51-3,48 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 1H), 1,67-1,39 (m, 2H), 1,20-1,18 (m, 2H), 1,17-1,01 (m, 6H), 0,98-0,95 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 2H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,12 (br, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 4,95-4,83 (m, 2H), 4,61-4,56 (d, $J=8,70$ Гц, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,78-3,61 (m, 2H), 3,22-3,07 (m, 2H), 2,34-2,19 (m, 1H), 1,99-1,70 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,39-1,26 (m, 1H), 1,17-1,09 (m, 2H), 1,04-1,1.02 (d, $J=3,30$ Гц, 2H), 0,85-0,80 (m, 1H)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,20-10,00 (br, 1H), 9,50-8,45 (br, 1H), 7,34-7,19 (m, 3H), 4,93-4,77 (m, 2H), 4,69-4,67 (m, 1H), 4,48-4,08 (m, 5H), 3,81-3,31 (m, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 3H), 0,77-0,66 (m, 3H)
	(ES, m/z): 389 [M+H] ⁺	11,25 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,18-7,02 (m, 2H), 6,92-6,79 (m, 2H), 4,99-4,85 (m, 2H), 4,67-4,61 (d, $J=17,7$ Гц, 1H), 4,54-4,48 (d, $J=15,9$ Гц, 1H), 4,31-4,05 (m, 4H), 3,08-2,99 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,22-11,05 (m, 3H)
 цис-изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,10 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1.5H), 7,24-7,22 (d, $J=8$ Гц, 0.5H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 1.5H), 4,46-4,42 (d, $J=16,4$ Гц, 1H), 4,26-4,13 (m, 2.4H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,07-3,03 (d, $J=15,2$ Гц, 3H), 2,91-2,82 (m, 0.5H), 2,73-2,65 (m, 0.6H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,00-

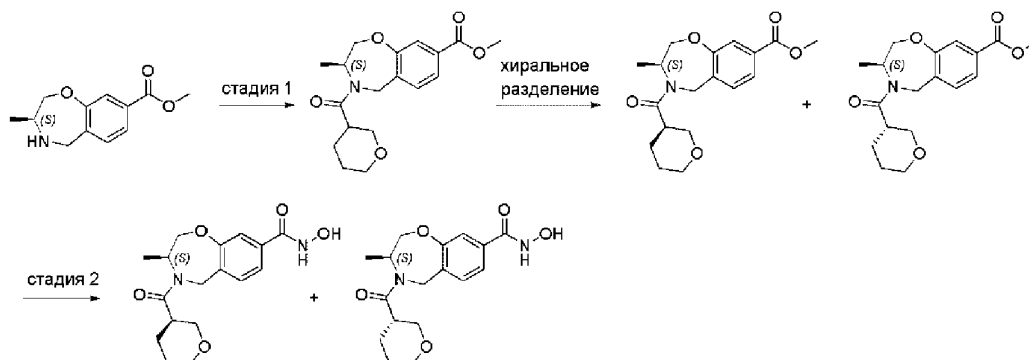
		1,88 (m, 1.5H), 1,80-1,72 (m, 0.5H), 1,68-1,61 (m, 0.6H), 1,15-1,01 (m, 3H)
 транс-изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,13 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,93-4,81 (m, 2H), 4,49-4,13 (m, 3H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,27 (s, 0.5H), 3,13-3,04 (m, 3.5H), 2,49-1,76 (m, 4H), 1,15-1,02 (m, 3H)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,12 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,33-7,17 (m, 3H), 4,91-4,35 (m, 3H), 4,33-3,95 (m, 3H), 3,75-3,42 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,49-2,18 (m, 1H), 2,07-1,64 (m, 3H), 1,47-1,45 (m, 1H), 1,18-1,17 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 1,05-1,03 (d, $J=6,6$ Гц, 2H)
	(ES, m/z): 353 [M+H] ⁺	11,12 (br, 1H), 9,00 (br, 1H), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 2H), 3,75-3,42 (m, 4H), 2,18-1,82 (m, 3H), 1,73-1,42 (m, 1H), 1,21-1,05 (m, 3H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,15 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,40-7,22 (m, 2H), 7,19-7,15 (t, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,92-4,50 (m, 2H), 4,44-4,16 (m, 3H), 3,71-3,43 (m, 4H), 2,80-2,75 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,80-1,61 (m, 4H), 1,46-1,22 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 3H)
	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,16 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,45-7,15 (m, 3H), 4,98-4,81 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,87-3,50 (m, 3H), 3,14-3,03 (m, 0.5H), 2,92-2,86 (m, 0.1H), 2,67-2,61 (m, 0.4H), 2,42-2,32 (m, 0.4H), 2,23-2,12 (m, 0.3H), 1,90-1,83 (m, 0.2H), 1,79-1,52 (m, 1.2H), 1,47-1,38 (m, 0.3H), 1,25-1,18 (m, 1.8H), 1,05-1,02 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,91-0,88 (t, $J=5,6$ Гц, 1.6H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,65-0,63 (d, $J=6,8$ Гц, 0.6H), 0,51-0,49 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 0,25-0,23 (d, $J=8$ Гц, 1H)

	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	7,33-7,24 (m, 3H), 5,00-4,92 (m, 2H), 4,86-4,68 (m, 2H), 4,62-4,48 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 2,29-1,71 (m, 4H), 1,37-1,26 (m, 4.7H), 1,23 (s, 0.5H), 1,19- 1,12 (m, 3H), 0,89 (s, 1H)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,14 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 3H), 5,59-5,54 (d, $J=20,0$ Hz, 0.3H), 5,09- 4,85 (m, 0.7H), 4,84-4,74 (m, 0.8H), 4,72- 4,68 (m, 0.7H), 4,53-4,43 (m, 0.5H), 4,30- 4,10 (m, 2H), 3,93-3,76 (m, 1H), 3,74-3,56 (m, 0.8H), 3,45-3,35 (m, 0.2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 0.5H), 1,57-1,46 (m, 0.5H), 1,44-1,30 (m, 2.5H), 1,29-1,18 (m, 1.5H), 1,15-0,97 (m, 3H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 4,84-4,09 (m, 5H), 3,63-3,34 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 3H), 2,42-1,78 (m, 5H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,25-0,99 (m, 3H)
	(ES, m/z): 379 [M+H] ⁺	11,10 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,89-4,44 (m, 3H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,74-3,60 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 2,80-2,10 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,31-1,26 (m, 2H), 1,23-1,02 (m, 3H)
	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,33-7,19 (d, $J=52,8$ Hz, 3H), 5,02-4,39 (m, 3H), 4,19 (s, 2H), 3,60-3,49 (d, $J=44$ Hz, 1H), 3,18- 3,01 (d, $J=68$ Hz, 4H), 1,27-1,02 (m, 3H), 0,93-0,61 (m, 4H)
	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,16 (s, 1H), 7,37-7,16 (m, 3H), 5,83 (br, 1H), 4,95-4,78 (m, 2H), 4,71-4,39 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,75-2,51 (m, 1H), 1,74-1,55 (m, 3H), 1,21-1,01 (m, 5H), 0,79-0,77 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 0,56-0,54 (d, $J=6,6$ Hz, 1H)

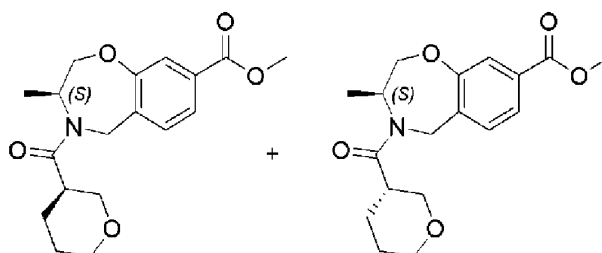
	(ES, m/z): 377 [M+H] ⁺	10,70 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,31-7,16 (m 3H), 4,96-4,32 (m, 3H), 4,28-4,14 (m 2H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,82-3,68 (m, 2H), 2,90-2,12 (m, 2H), 1,19-1,03 (m, 3H)
	(ES, m/z): 377 [M+H] ⁺	10,97 (s, 0.3H), 9,02 (s, 0.4H), 7,34-7,16 (m, 3H), 4,91-4,69 (m, 2H), 4,68-4,35 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 4,00-3,40 (m, 2H), 3,28-2,96 (m, 1H), 2,94-2,69 (m, 1H), 1,82-1,42 (m, 3H), 1,40-1,18 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 2H), 0,87-0,78 (m, 4H), 0,77-0,64 (m, 2H), 0,55-0,35 (m, 1H)
	(ES, m/z): 411 [M+H] ⁺	10,88 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 7H), 7,17 (m, 1H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 1H), 3,15-2,79 (m, 1H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,27-2,09 (m, 2H), 1,98-1,70 (m, 2H), 1,16-1,14 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,04-1,02 (d, $J=6,3$ Гц, 2H)
цис/транс	(ES, m/z): 417 [M+H] ⁺	7,39-7,26 (m, 3H), 5,06-4,92 (m, 2H), 4,76-4,59 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 2H), 2,78-2,22 (m, 2H), 2,18-1,43 (m, 5H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,19-0,99 (m, 2H)
 цис/транс	(ES, m/z): 417 [M+H] ⁺	7,38-7,26 (m, 3H), 5,03-4,92 (m, 2H), 4,75-4,69 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 3H), 2,78-2,54 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H)
 цис/транс	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,09 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,32-7,16 (m, 3H), 5,18-5,12 (d, $J=16,8$ Гц, 1H), 4,78-4,50 (m, 2H), 4,25-4,09 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 1H), 2,73-2,15 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,37-1,33 (m, 4H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H)

 цис/транс	(ES, m/z): 349 $[M+H]^+$	11,14-11,10 (br s, 1H), 9,03-9,01 (br s, 1H), 7,32-7,14 (m, 3H), 5,75-5,69 (d, $J=17,4$ Гц, 1H), 4,98-4,88 (m, 2H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,87-3,65 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 3H), 1,35 (s, 2H), 1,25-1,23 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,19-1,17 (d, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,95 (s, 2H)
 цис/транс	(ES, m/z): 397 $[M+H]^+$	11,16 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,40-7,16 (m, 5H), 6,93-6,77 (m, 3H), 4,92-4,86 (d, 1H), 4,86-4,19 (m, 5H), 3,11-1,9 (m, 5H), 1,19-1,03 (m, 3H)
 цис/транс	(ES, m/z): 397 $[M+H]^+$	11,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,36-7,21 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,91-6,87 (t, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,76-6,72 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,94-4,85 (m, 1.5H), 4,64-4,61 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 1H), 4,26-4,17 (m, 2H), 3,28-2,00 (m, 5H), 1,15-1,04 (m, 3H)
 цис/транс	(ES, m/z): 367 $[M+H]^+$	13,13 (br s, 3H), 8,37 (br s, 2H), 7,24-7,45 (m, 7H), 7,16-7,24 (m, 2H), 6,51 (br d, $J=16,7$ Гц, 2H), 5,69 (br dd, $J=10,0$, 5,3 Гц, 2H), 4,92-5,29 (m, 4H), 4,66-4,92 (m, 2H), 4,18-4,53 (m, 4H), 4,08 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,41 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,10-1,35 (m, 4H)

Пример 37. Получение (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксимида и (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксимида



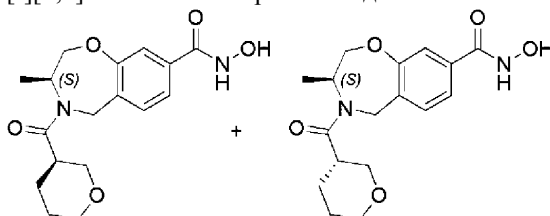
Стадия 1. Метил-(S)-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат и метил-(S)-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты (106 мг, 0,81 ммоль, 1 экв) в ДМФА (3 мл), НАТУ (371 мг, 0,98 ммоль, 1,2 экв), метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (180 мг, 0,81 ммоль, 1 экв) и DIEA (315 мг, 2,44 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцион-

ную смесь гасили добавлением H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:1). Смесь продуктов разделяли при помощи хиральной преп-ВЭЖХ (Колонка Chiralpak IB, 5 мкм, 2×25 см; Подвижная фаза А: гексаны; Подвижная фаза В: EtOH ; Градиент: 40% В в течение 22 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульных соединений в виде твердых грязно-белых веществ (первый элюирующий изомер: 60 мг, выход 22%; второй элюирующий изомер: 86 мг, выход 32%). МС: (ES, m/z): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

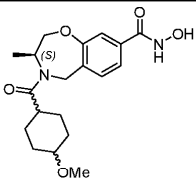
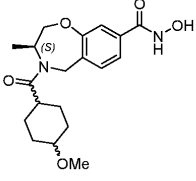
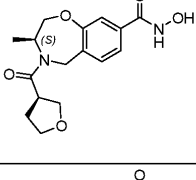
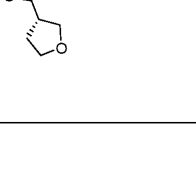
Стадия 2. (S)-N-Гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксамид и (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

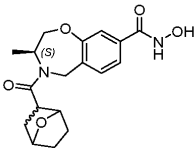
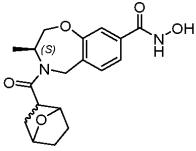
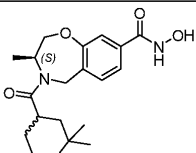
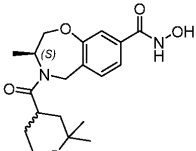
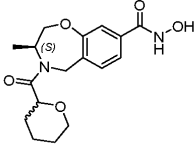
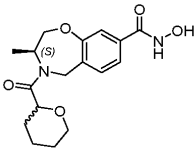
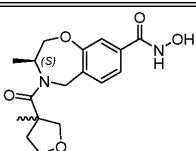
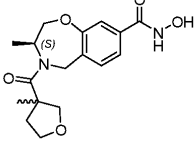


Во флаконы вместимостью 8 мл помещали каждый из разделенных изомеров со Стадии 1 (60 мг, 0,18 ммоль; и 86 мг, 0,26 ммоль; 1 экв) в ТГФ/MeOH (4;1, 2 мл). Затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (2 экв) и NH_2OH (50% в H_2O , 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенные продукты очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 40% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульных соединений в виде твердых грязно-белых веществ. Продукт реакции с первым элюирующим изомером со Стадии 1: (30,3 мг, выход 50%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,16 (br s, 1H), 7,50-7,10 (m, 3H), 4,96-4,72 (m, 2H), 4,56-4,41 (m, 1H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 1,90-1,52 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 1H), 1,13-0,95 (m, 2H). МС: (ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

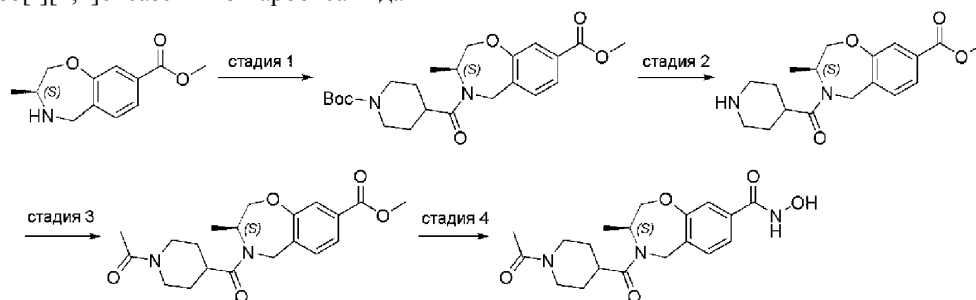
Продукт реакции со вторым элюирующим изомером со Стадии 1: (31,3 мг, выход 36%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,17 (br s, 1H), 7,46-7,13 (m, 3H), 4,96-4,84 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 0.5H), 4,71-4,65 (m, 0.5H), 4,51-4,44 (m, 1H), 4,33-4,15 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 1.5H), 3,42-3,35 (m, 0.5H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,87-2,65 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 1H), 1,70-1,34 (m, 3H), 1,20 (d, $J=6,4$ Гц, 1.4H), 1,03 (d, $J=6,4$ Гц, 1.6H). МС: (ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 20. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 37, с такими модификациями: (1) На Стадии 1 реакционный растворитель может представлять собой ДМФА или CH_2Cl_2 ; (2) На Стадии 1 хиральное разделение можно проводить при помощи преп-ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpak IB, 5 мкм, 2×25 см или колонки Chiralpak IC, 5 мкм, 2×25 см; при помощи преп-СЖХ с использованием колонки Chiralpak AS-H, 5 мкм, 5×25 ; Подвижная фаза: 50% CO_2 , 50% MeOH; Детектор, УФ 220 нм; или при помощи преп-ТСХ на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:1); (3) На Стадии 2 колонка для преп-ВЭЖХ может представлять собой XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм с использованием муравьиной кислоты в качестве вспомогательного вещества для воды Подвижной фазы А; или колонку Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм с использованием NH_4HCO_3 в качестве вспомогательного вещества для воды Подвижной фазы А.

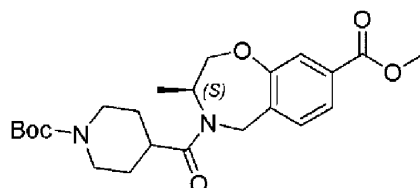
<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>M+H</u>	<u>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm)</u>
 цис/транс	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,14 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,47-7,11 (m, 3H), 4,94-4,62 (m, 2H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,33-4,10 (m, 2H), 3,22-3,19 (d, 3H), 3,09-2,94 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,84-1,60 (m, 2H), 1,55-1,30 (m, 1H), 1,30-1,07 (m, 4H), 1,06-0,81 (m, 3H)
 цис/транс	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,13 (br, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,45-7,12 (m, 3H), 4,95-4,61 (m, 2H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,35-4,11 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,16-3,15 (d, 3H), 2,65-2,55 (m, 1H), 1,92-1,55 (m, 3H), 1,53-1,25 (m, 4H), 1,19 (m, 1,5 H), 1,18-1,10 (m, 0.5H), 1,03 (m, 1.5H), 0,75-0,62 (m, 0.5H)
 цис/транс	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,18 (br s, 1H), 7,49-7,14 (m, 3H), 4,95-4,82 (m, 1.5H), 4,74-4,41 (m, 1.5H), 4,35-4,13 (m, 2H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,78-3,18 (m, 4H), 2,12-1,90 (m, 1H), 1,67-1,45 (m, 1H), 1,20-1,04 (m, 3H)
 цис/транс	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,12 (br s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 7,38-7,22 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 4,92-4,71 (m, 1.5H), 4,66-4,50 (m, 0.5H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 0.5H), 3,74-3,73 (m, 0.5H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,34-3,31 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 1H),

		2,17-2,06 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 0.5H), 1,75-1,70 (m, 0.5H), 1,17-1,02 (m, 3H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 347 [M+H] ⁺	10,90 (br s, 1H), 9,10 (br s, 1H), 7,36-7,16 (m, 3H), 4,91-4,17 (m, 7H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,70-1,39 (m, 6H), 1,22-1,04 (m, 3H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 347 [M+H] ⁺	11,15 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 7,48-7,17 (m, 3H), 4,96-4,90 (m, 2H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,51-4,16 (m, 2H), 3,84-2,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 1H), 1,52-1,03 (m, 8H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,11 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 4,92-4,49 (m, 3H), 4,32-4,15 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H), 1,32-1,78 (m, 3.5H), 1,12-1,03 (m, 4H), 0,96 (s, 2H), 0,88 (s, 0.5H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,09 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31-7,19 (m, 1H), 7,16-1,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 4,94-4,58 (m, 2H), 4,50-4,16 (m, 3H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,13-2,73 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 1.5H), 1,21-1,17 (m, 5H), 1,13 (s, 2H), 1,04-0,82 (m, 3H), 0,86-0,82 (m, 0.5H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,15 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,18-7,33 (m, 3H), 4,93-3,78 (m, 7H), 3,52-3,45 (m, 1H), 1,74-1,38 (m, 5.5H), 1,38-1,02 (m, 3.5H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,15 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,18-7,33 (m, 3H), 4,93-4,12 (m, 6H), 3,82-3,78 (m, 0.5H), 3,52-3,24 (m, 1.5H), 1,74-1,20 (m, 6H), 1,20-1,02 (m, 3H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,07-11,12 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,42-7,18 (m, 3H), 4,94-4,43 (m, 3H), 4,24-4,15 (m, 2H), 4,12-3,67 (m, 4H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 6H)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,09 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 7,16-7,40 (m, 3H), 4,90-4,43 (m, 3H), 4,21-4,12 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 2,48-2,26 (m, 0.5H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,83-1,60 (m, 0.5H), 0,89-1,32 (m, 6H)

Пример 38. Получение (S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



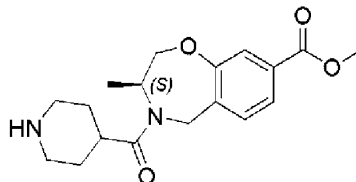
Стадия 1. Метил-(S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (311 мг, 1,36 ммоль, 1,2 экв). Затем добавляли HATU (516 мг, 1,36 ммоль, 1,2 экв), метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (250 мг, 1,13 ммоль, 1 экв) в ДМФА (0,5 мл) и DIEA (438 мг, 3,39 ммоль, 3 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре.

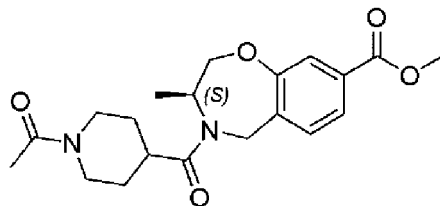
Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали H₂O (3×20 мл) и соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого коричневого вещества (400 мг, выход 82%). МС: (ES, m/z): 433 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-(S)-3-метил-4-(пиперидин-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (400 мг, 0,92 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (1,5 мл). После этого по каплям добавляли ТФУ (1,5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в H₂O (30 мл) и pH доводили до 9 при помощи вод. 1 н. NaOH. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали H₂O (2×20 мл) и соевым раствором (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде коричневого масла (290 мг, выход 94%). МС: (ES, m/z): 333 [M+H]⁺.

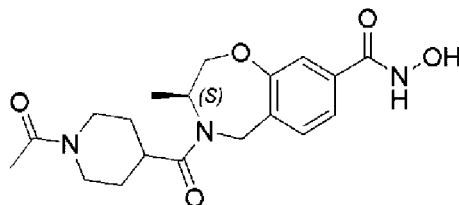
Стадия 3. Метил-(S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-3-метил-4-(пиперидин-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (2 мл). К раствору по каплям добавляли Et₃N (121 мг, 1,20 ммоль, 4 экв) и раствор ацетилхлорида (26 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв) в CH₂Cl₂ (0,5 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл) и промывали H₂O (3×30 мл). Органическую фазу высушивали над безводным MgSO₄,

фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого коричневого вещества (100 мг, выход 89%). МС: (ES, m/z): 375 [M+H]⁺.

Стадия 4. (S)-4-(1-Ацетилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаимид

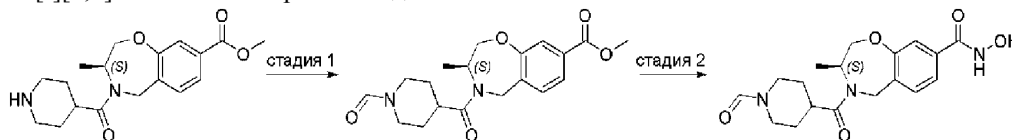


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл), затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,53 мл, 2 экв) и вод. NH₂OH (50% в H₂O, 0,53 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 40% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (36,7 мг, выход 28%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,18-8,62 (m, 1H), 7,44-7,16 (m, 3H), 4,92-4,76 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,34-4,14 (m, 3H), 3,82-3,61 (m, 1H), 3,11-3,09 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 3H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 1H), 1,24-1,03 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). МС: (ES, m/z): 376 [M+H]⁺.

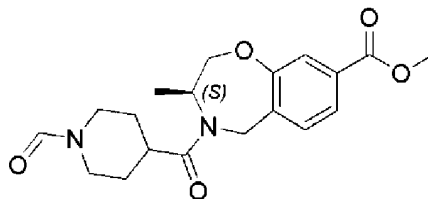
Таблица 21. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 38.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 362 [M+H] ⁺	11,16 (br s, 1H), 9,32-8,55 (br s, 1H), 7,41-7,17 (m, 3H), 4,92-4,73 (m, 2H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,52-3,36 (m, 3H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,94-1,92 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,69-1,47 (m, 1H), 1,23-1,04 (m, 3H)

Пример 39. Получение (S)-4-(1-формилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаимид

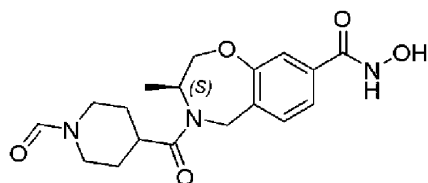


Стадия 1. Метил-(S)-4-(1-формилпиперидин-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



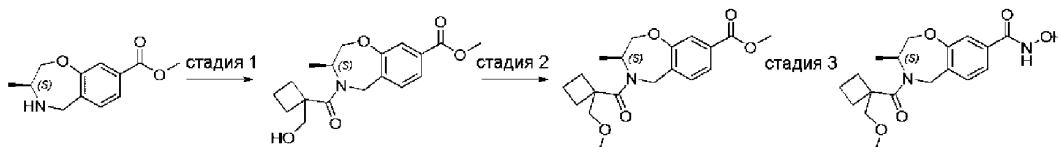
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-(S)-3-метил-4-(пиперидин-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (170 мг, 0,51 ммоль, 1 экв) в этилформате (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при 60°C на масляной бане, затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали H₂O (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (MeOH/CH₂Cl₂, 1:20) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (79 мг, выход 43%). МС: (ES, m/z): 361 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-4-(1-Формилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксаимид

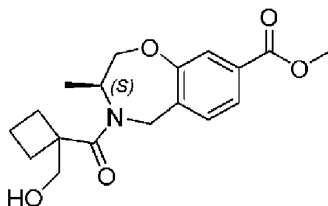


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-4-(1-формилпиперидин-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (79 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2 мл), затем одновременно добавляли вод. NH_2OH (50% в H_2O , 0,43 мл, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,44 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 23% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения в виде светло-розового твердого вещества (11,2 мг, выход 14%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 7,94-7,88 (m, 1H), 7,44-7,16 (m, 3H), 4,93-4,71 (m, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,30-4,14 (m, 3H), 3,75-3,54 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 1H), 1,27-1,20 (m, 4H). МС: (ES, m/z): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40. Получение (S)-N-гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

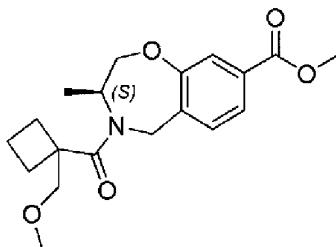


Стадия 1. Метил-(S)-4-(1-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 10 мл помещали раствор 3-(гидроксиметил)оксетан-3-карбоновой кислоты (36 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2 мл), НАТУ (155 мг, 0,41 ммоль, 1,50 экв), метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (60 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) и DIEA (175 мг, 1,35 ммоль, 5 экв) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением H_2O (5 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали H_2O (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 2:1) с получением титльного соединения в виде желтого масла (50 мг, выход 55%). МС: (ES, m/z): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

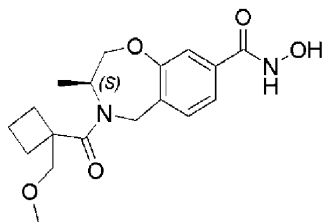
Стадия 2. Метил-(S)-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 10 мл помещали раствор метил-(S)-4-(1-(гидроксиметил)циклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (40 мг, 0,12 ммоль, 1 экв) в ТГФ (1 мл). После этого по порциям добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 7 мг, 0,17 ммоль, 1,5 экв) при 0°C. К раствору по каплям добавляли йодметан (27 мг, 0,19 ммоль, 1,6 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl вод. (2 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали H_2O (10 мл) и соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением ти-

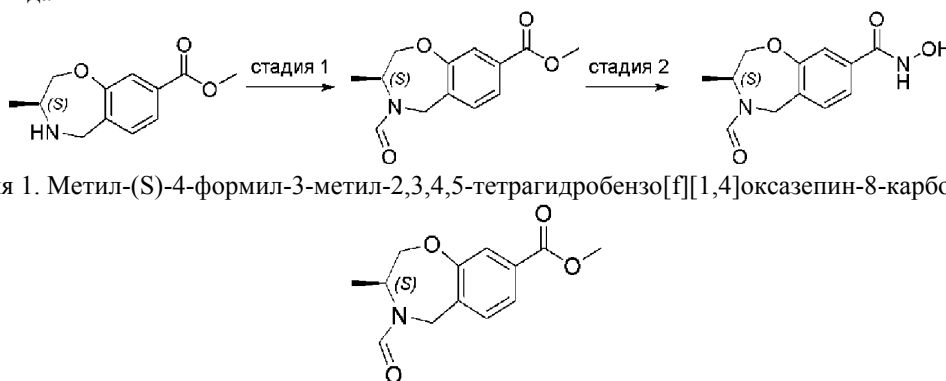
титльного соединения в виде желтого масла (25 мг, выход 60%). МС: (ES, m/z): 350 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-N-Гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



Во флакон вместимостью 10 мл помещали раствор метил-(S)-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (25 мг, 0,07 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2 мл), одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,14 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,14 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 8% В до 60% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (7,8 мг, выход 31%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,86 (d, J=18,0 Гц, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,70-4,59 (m, 1H), 4,49-4,32 (m, 3H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,10 (d, J=6,4 Гц, 1H), 3,95-3,71 (m, 2H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,26 (s, 1.5H), 3,16 (s, 1H), 1,24 (d, J=6,0 Гц, 1.5H), 1,04 (d, J=6,4 Гц, 1.5H). МС: (ES, m/z): 351 [M+H]⁺.

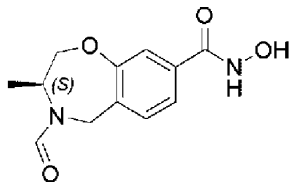
Пример 41. Получение (S)-4-формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



Стадия 1. Метил-(S)-4-формил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат

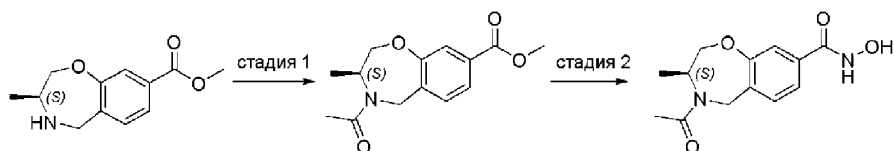
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) и этилформиат (2,5 мл, 1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 57°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титльного соединения в виде светло-желтого масла, которое использовали без очистки. МС: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-4-Формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбокса-мид

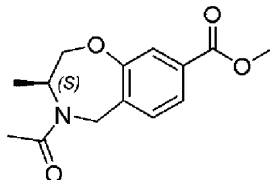


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-4-формил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,5 мл). К раствору добавляли вод. 1 н. NaOH (0,8 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в H₂O, 0,8 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge XP C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 46% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (50,6 мг, выход 35%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,15-8,13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 4,91-4,79 (q, 1H), 4,69-4,10 (m, 4H), 1,23-1,09 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 251 [M+H]⁺.

Пример 42. Получение (S)-4-ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

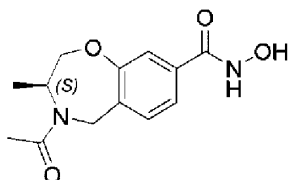


Стадия 1. Метил-(S)-4-ацетил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (80 мг, 0,36 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (2 мл) и Et_3N (110 мг, 1,09 ммоль, 3 экв). После этого добавляли ацетилхлорид (31 мг, 0,39 ммоль, 1,1 экв) при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде коричневого масла (90 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (S)-4-Ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

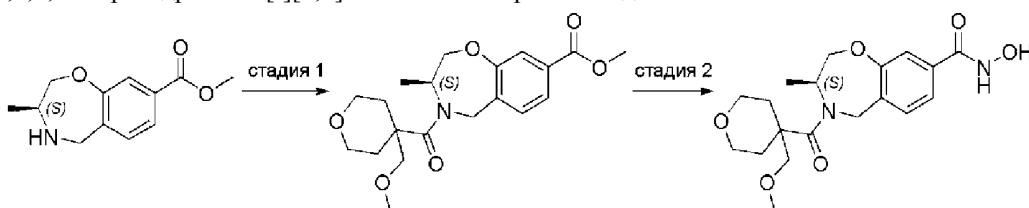


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-4-ацетил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (90 мг, 0,34 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл). Затем одновременно добавляли вод. 1 н. NaOH (0,68 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в воде, 0,67 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 4% В до 18% В за 6 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого вещества (12,3 мг, выход 10%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,15-8,13 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,35-7,22 (m, 3H), 4,91-4,79 (q, 1H), 4,69-4,10 (m, 4H), 1,23-1,09 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

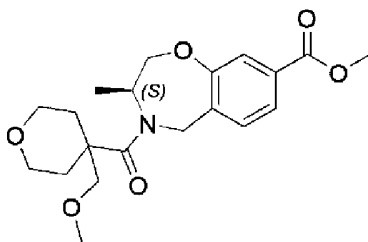
Таблица 22. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 42.

Структура	Обнаруж. M+H	^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)
	(ES, m/z): 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,11 (br s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 2H), 4,46-4,17 (m, 3H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,18-1,70 (m, 6H), 1,15-1,01 (m, 3H)
	(ES, m/z): 327 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,17-11,16 (br s, 1H), 9,03 (br s, 1H), 7,45-7,22 (m, 7H), 7,05-7,04 (d, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,02-4,63 (m, 2H), 4,31-4,29 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,24-4,04 (m, 2H), 1,20-1,18 (d, $J=6,3$ Гц, 3H)

Пример 43. Получение (S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

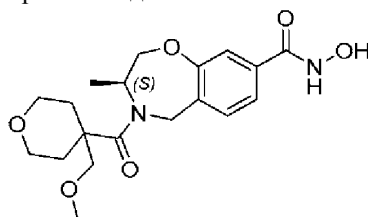


Стадия 1. Метил-(S)-4-(1-(метоксиметил)циклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



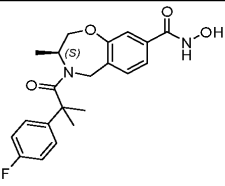
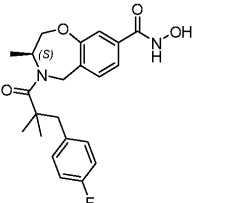
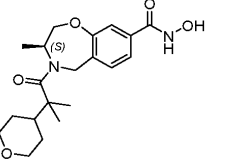
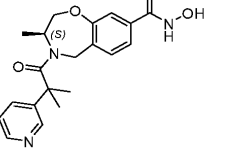
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 25 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор 4-(метоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,57 ммоль, 1,3 экв) в CH_2Cl_2 (5 мл) и кат. ДМФА (1 капля). После этого по каплям добавляли оксалилхлорид (110 мг, 0,87 ммоль, 1,9 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в CH_2Cl_2 (2 мл) с образованием Раствора А. В другой флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (4 мл) и Et_3N (136 мг, 1,34 ммоль, 3 экв). После этого по каплям добавляли Раствор А при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Полученную смесь затем разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и промывали H_2O (2×15 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-коричневого масла (160 мг, выход 94%). МС: (ES, m/z): 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (S)-N-Гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

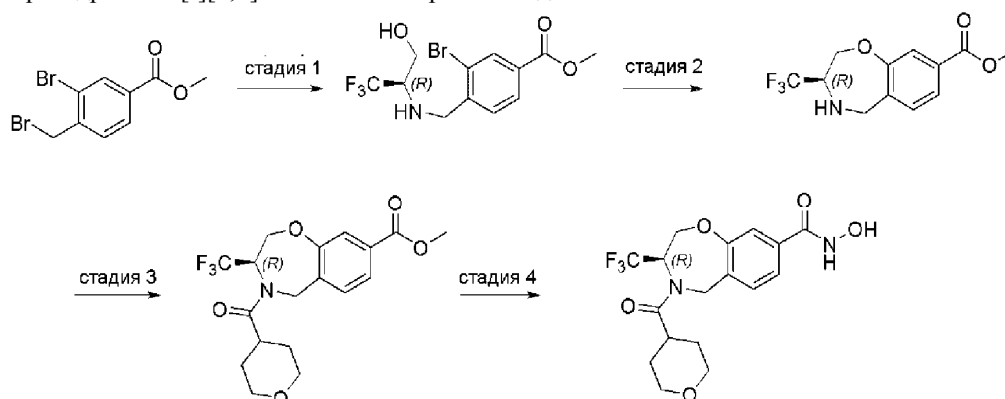


Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор метил-(S)-4-(1-(метоксиметил)циклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 2,5 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в H_2O , 0,5 мл, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,53 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Gemini-NX C18 110A, AXIA Packed, 5 мкм, 21,2×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 5% В до 52% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (8,8 мг, выход 9%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,13 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 4,89-4,76 (m, 2H), 4,63-4,57 (m, 1H), 4,21-4,09 (m, 2H), 3,59-3,44 (m, 4H), 3,42-3,23 (m, 2H), 3,19-3,02 (m, 3H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,08-1,07 (d, $J=2,6$ Гц, 3H). МС: (ES, m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

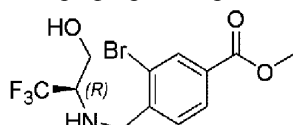
Таблица 23. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 43, с такими модификациями: На Стадии 2 колонка для преп-ВЭЖХ может представлять собой XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм или колонку Sunfire C18, 5 мкм, 19×150 мм, с использованием муравьиной кислоты в качестве вспомогательного вещества для воды Подвижной фазы А.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 387 [M+H] ⁺	11,10 (br, 1H), 8,99 (br, 1H), 7,31-6,98 (m, 6.5H), 6,41-6,39 (d, J=7,6 Гц, 0.5H), 4,84-4,81 (d, J=13,7 Гц, 1H), 4,46-4,32 (m, 1H), 4,21-3,82 (m, 3H), 1,41-1,37 (d, J=17,5 Гц, 4H), 1,22 (s, 2H), 1,01-0,99 (d, J=6,4 Гц, 2H), 0,57 (s, 1H)
	(ES, m/z): 401 [M+H] ⁺	11,09 (br s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 7,32-7,31 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,98-6,95 (d, J=9,7 Гц, 2H), 4,86-4,81 (m, 3H), 4,28-4,16 (m, 2H), 2,99-2,96 (d, J=13,6 Гц, 1H), 2,76-2,73 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,20-1,07 (m, 9H)
	(ES, m/z): 377 [M+H] ⁺	11,12 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 7,33-7,15 (m, 3H), 4,80-4,76 (m, 3H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,21-1,71 (m, 1H), 1,50-0,62 (m, 14H)
	(ES, m/z): 370 [M+H] ⁺	11,03 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,46-8,29 (m, 2H), 7,42-7,04 (m, 4.5H), 6,31-6,30 (d, J=5,2 Гц, 0.5H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,51-4,33 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 0.5H), 4,05-3,82 (m, 2.5H), 1,49-1,22 (m, 6H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,52 (s, 1H)

Пример 44. Получение (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксимида

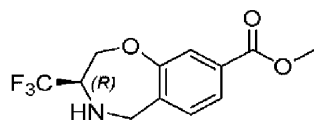


Стадия 1. Метил-(R)-3-бром-4-(((1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)бензоат



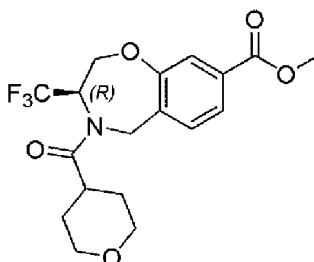
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (1,13 г, 3,67 ммоль, 1 экв) в MeCN/H₂O (1:1, 10 мл) и гидрокорида (2R)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (600 мг, 3,62 ммоль, 1 экв). После этого по каплям добавляли раствор K₂CO₃ (1,5 г, 10,87 ммоль, 3 экв) в H₂O (4 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи преп-ТСХ (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (200 мг). МС: (ES, m/z): 356 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-(R)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



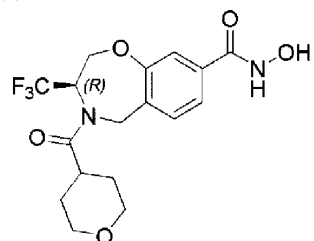
В запаянную пробирку вместимостью 25 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-(R)-3-бром-4-(((1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)амино)метил)бензоата (200 мг, 0,56 ммоль, 1 экв) в изопропанол (10 мл), K_2CO_3 (117 мг, 0,85 ммоль, 1,5 экв) и CuI (43 мг, 0,23 ммоль, 0,4 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 19 ч при 110°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл). Органическую фазу промывали H_2O (2×20 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($EtOAc$ /петролейный эфир, 3:10) с получением титульного соединения в виде зеленого масла (170 мг). МС: (ES, m/z): 276 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Метил-(R)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



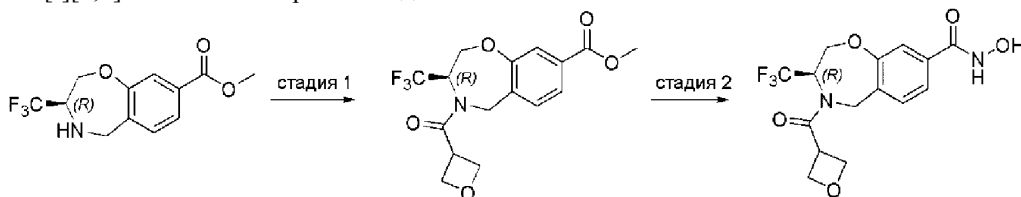
Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (25 мг, 0,09 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (1,5 мл), Et_3N (28 мг, 0,28 ммоль, 3 экв) и тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонилхлорид (16 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ТСХ ($EtOAc$ /петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде желтого масла (35 мг, выход 99%). МС: (ES, m/z): 388 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (R)-N-Гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

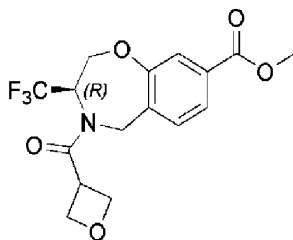


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (35 мг, 0,09 ммоль, 1 экв) и ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,18 мл, 30 экв) и вод. 1 н. $NaOH$ (0,18 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge C18, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 45% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (15,4 мг, выход 44%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 7,49-7,23 (m, 3H), 5,70-5,50 (m, 1H), 5,11-5,04 (m, 1.7H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,60-4,53 (m, 1.3H), 3,90-3,61 (m, 2H), 3,48-3,39 (m, 1.3H), 3,16-3,05 (m, 0.7H), 2,99-2,90 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 2H), 1,37-1,20 (m, 2H). МС: (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$.

Пример 45. Получение (R)-N-гидрокси-4-(оксетан-3-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

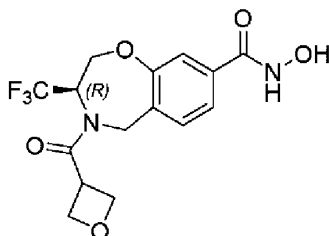


Стадия 1. Метил-(R)-4-(оксетан-3-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



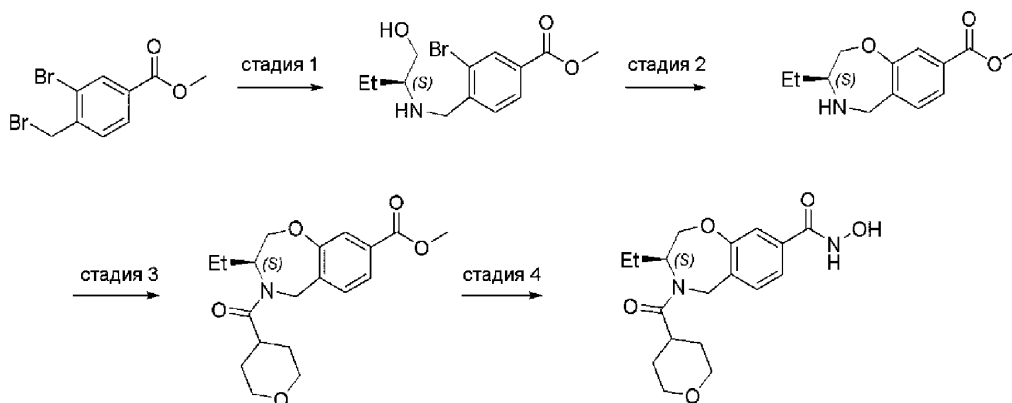
Во флакон вместимостью 10 мл (флакон А), продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали раствор циклобутанкарбоновой кислоты (25 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (5 мл), затем добавляли оксалилхлорид (13,1 мг, 0,5 экв) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Во флакон В добавляли метил-(R)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (30 мг, 0,11 ммоль, 1 экв) и Et_3N (50 мг, 0,49 ммоль, 6 экв), затем раствор из флакона А по каплям переносили во флакон В. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде желтого масла (25 мг, выход 28%). МС: (ES, m/z): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-N-Гидрокси-4-(оксетан-3-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

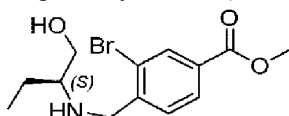


Во флакон вместимостью 10 мл помещали метил-(R)-4-(оксетан-3-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (35 мг, 0,09 ммоль, 1 экв) и ТГФ/MeOH (4:1, 3 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,14 мл, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,14 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 5% В до 68% В за 10 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (12,3 мг, выход 49%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,21 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,46 (s, 3H). МС: (ES, m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 46. Получение (S)-3-этил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*f*][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



Стадия 1. Метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидроксипутан-2-ил)амино)метил)бензоат

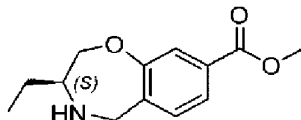


В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор (2S)-2-аминобутан-1-ола (7 г, 78,53 ммоль, 1,8 экв) в MeCN (150 мл), K_2CO_3 (9 г, 65,22 ммоль, 1,5 экв) и раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (13,5 г, 43,84 ммоль, 1 экв) в MeCN (100 мл). Полученную смесь перемешивали в

течение 14 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл).

Объединенные органические слои промывали H_2O (2×200 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:9) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (6,9 г, выход 50%). МС: (ES, m/z): 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

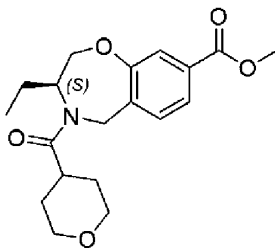
Стадия 2. Метил-(S)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В реактор с баком высокого давления вместимостью 150 мл, продуваемый и содержащийся в инертной атмосфере азота, помещали раствор метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидроксипутан-2-ил)амино)метил)бензоата (6,9 г, 21,82 ммоль, 1 экв) в изопропанол (130 мл), K_2CO_3 (5,14 г, 37,25 ммоль, 1,7 экв) и CuI (2,08 г, 10,95 ммоль, 0,5 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при 110°C на масляной бане, затем концентрировали под вакуумом. Осадок разбавляли H_2O (1 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл).

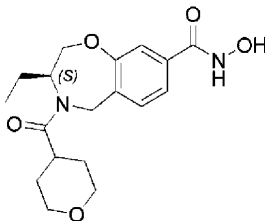
Объединенные органические слои промывали H_2O (3×100 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде зеленого масла (2,1 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-(S)-3-этил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



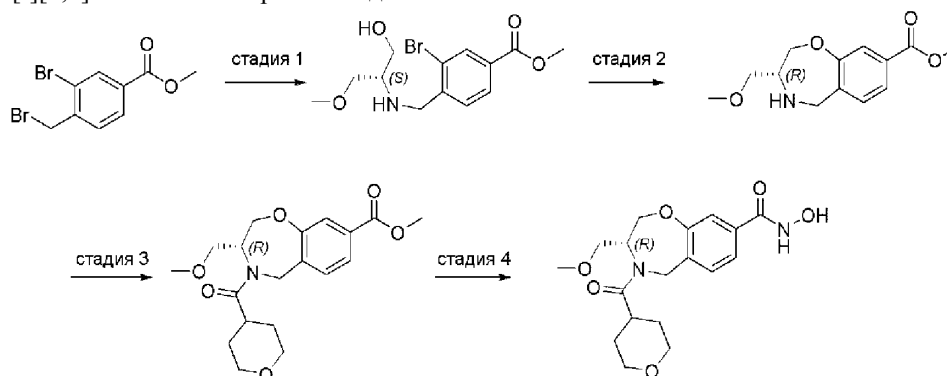
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор оксан-4-карбоновой кислоты (56 мг, 0,43 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2,5 мл), НАТУ (120 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв), метил-(S)-3-этил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв), и DIEA (164 мг, 1,27 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (2×10 мл) и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде желтого масла (100 мг, выход 68%). МС: (ES, m/z): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. (S)-3-Этил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

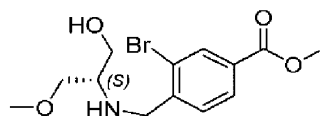


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(S)-3-этил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,29 ммоль, 1 экв) и ТГФ/MeOH (4:1, 2 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 0,57 мл, 30 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,58 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 30 мл/мин; Градиент: от 15% В до 60% В за 12 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (25,5 мг, выход 25%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,19 (s, 1H), 7,43-7,17 (m, 3H), 4,91-4,87 (m, 0,3H), 4,78-4,75 (m, 1,7H), 4,39-4,18 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,93-2,89 (m, 0,3H), 2,87-2,75 (m, 0,7H), 1,67-1,82 (m, 0,2H), 1,63-1,62 (m, 1,8H), 1,60-1,25 (m, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 1H). МС: (ES, m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 47. Получение (S)-3-этил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

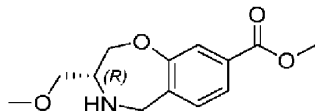


Стадия 1. Метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)метил)бензоат



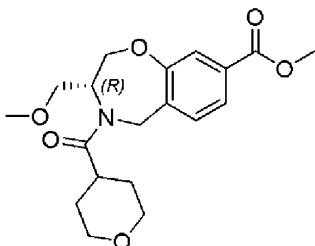
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали гидрохлорид (2S)-2-амино-3-метоксипропан-1-ола (8,5 г, 27,60 ммоль, 1 экв), раствор K_2CO_3 (20,0 г, 144,71 ммоль, 5 экв) в MeCN (150 мл). После этого по каплям добавляли раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (15,0 г, 105,93 ммоль, 2 экв) в MeCN (100 мл) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (6,5 г, выход 71%). МС: (ES, m/z): 332, 334 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил-(R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



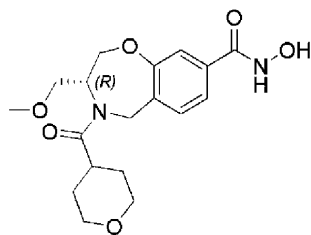
В запаянную пробирку вместимостью 120 мл помещали раствор метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)метил)бензоата (5,0 г, 15,05 ммоль, 1 экв) в изопропанол (120 мл), K_2CO_3 (3,13 г, 22,48 ммоль, 1,5 экв) и CuI (0,86 г, 4,52 ммоль, 0,3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане, затем концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением титульного соединения в виде желто-зеленого масла (1 г, выход 26%). МС: (ES, m/z): 252 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Метил-(R)-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали раствор оксан-4-карбоновой кислоты (120 мг, 0,92 ммоль, 1,5 экв) в ДМФА (3 мл), DMTMM (332 мг, 1,20 ммоль, 2 экв) и метил-(R)-3-(метоксиметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (150 мг, 0,60 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ, Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 45 мл/мин; Градиент: от 5% В до 50% В за 25 мин; Детектор: 220, 254 нм) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (60 мг, выход 28%). МС: (ES, m/z): 364 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (R)-N-Гидрокси-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

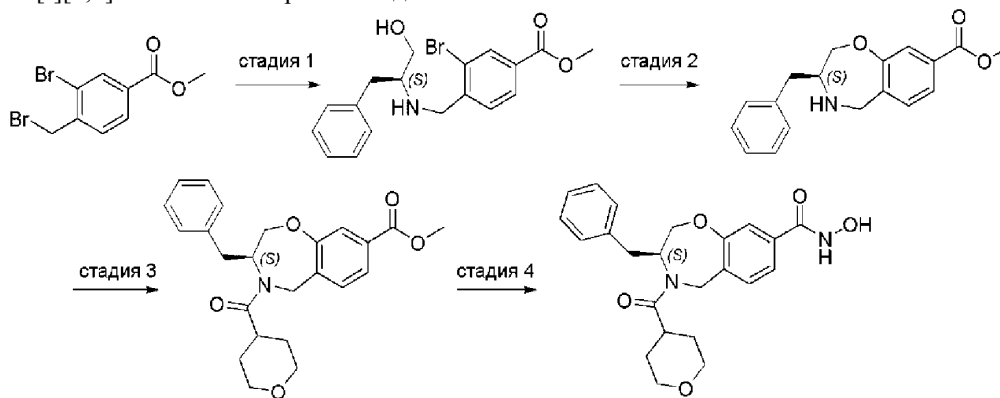


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-(R)-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (60 мг, 0,17 ммоль, 1 экв) и ТГФ/MeOH (3:1, 4 мл). Затем одновременно добавляли NH_2OH (50% в воде, 1,0 мл, 100 экв) и вод. 1 н. NaOH (1,0 мл, 6 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 12% В до 34% В за 9 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (22,7 мг, выход 34%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 7,40–7,20 (m, 3H), 4,98–4,83 (m, 2H), 4,51–4,27 (m, 3H), 3,85–3,29 (m, 7H), 3,28–3,12 (m, 2H), 3,01–2,80 (m, 1H), 1,72–0,80 (m, 4H). МС: (ES, m/z): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

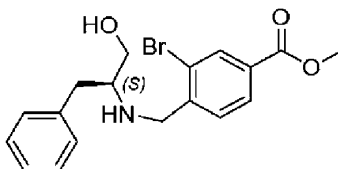
Таблица 24. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 47, с использованием гидрохлорида (2R)-2-амино-3-метоксипропан-1-ола на Стадии 1.

Структура	Обнаруж. М+Н	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,15 (br s, 1H), 7,94 (br, 1H), 7,42–7,18 (m, 3H), 4,99–4,79 (m, 2H), 4,61–4,20 (m, 3H), 3,86–3,68 (m, 2H), 3,67–3,16 (m, 7H), 2,93–2,78 (m, 1H), 1,77–0,78 (m, 4H)

Пример 48. Получение (S)-3-бензил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

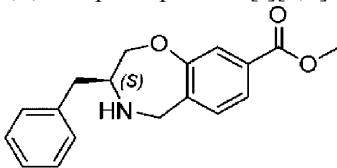


Стадия 1. Метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)амино)метил)бензоат



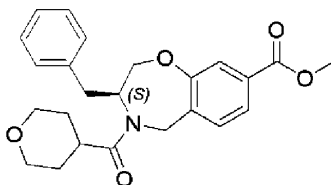
В сцинтилляционный флакон вместимостью 40 мл помещали (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол (271 мг, 1,79 ммоль, 1,30 экв), K_2CO_3 (572 мг, 4,14 ммоль, 3,00 экв) и MeCN (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C в ледяной ванне. Далее раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (425 мг, 1,380 ммоль, 1,00 экв) в MeCN (3 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин при сохранении внутренней температуры при 0°C . Ледяную ванну удаляли и полученную смесь оставляли для медленного нагревания до комнатной температуры. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления большей части MeCN. Концентрированную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и H_2O (5 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде желтого масла (628 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Метил-(S)-3-бензил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



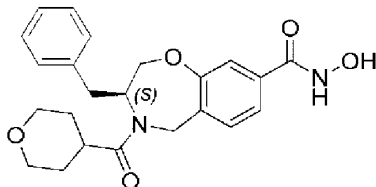
В скintилляционный флакон вместимостью 40 мл помещали гидрохлорид метил-(S)-3-бром-4-(((1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)амино)метил)бензоата (522 мг, 1,39 ммоль, 1 экв) в изопропанол (5 мл). Добавляли K_2CO_3 (381 мг, 2,76 ммоль, 2 экв) и затем CuI (52,6 мг, 0,276 ммоль, 0,2 экв). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита и промывали изопропанолом (10 мл). Уменьшали объем фильтрата до ~5 мл, и к фильтрату добавляли по каплям 10 н. HCl (1,1 экв) при перемешивании. Полученную смесь охлаждали в ледяной ванне в течение 30 мин, после чего фильтровали с получением титульного соединения в форме соли HCl в виде твердого желтого вещества (252 мг, выход 49,3%). 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm): 7,68-7,77 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,54 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,23-7,45 (m, 4H), 4,36-4,58 (m, 2H), 4,26 (br d, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,74-4,05 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,07-3,27 (m, 2H), 2,90 (br dd, $J=13,6, 9,2$ Гц, 1H), 1,03 (d, $J=6,2$ Гц, 1H). МС: (ES, m/z): 298 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Метил-(S)-3-бензил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



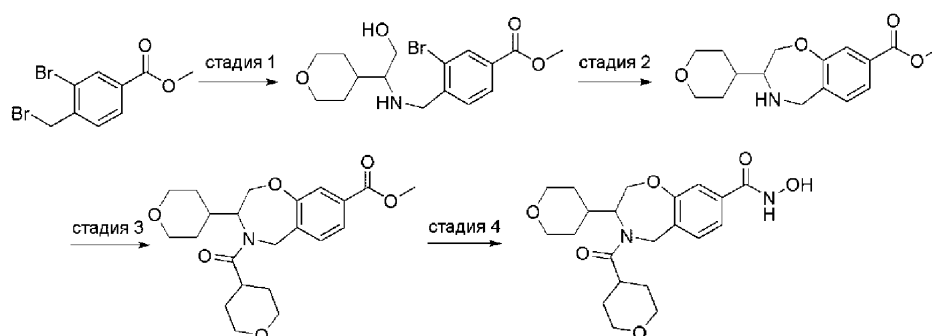
Во флакон вместимостью 4 мл помещали гидрохлорид метил-(S)-3-бензил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (50 мг, 0,150 ммоль, 1 экв), Et_3N (0,063 мл, 0,449 ммоль, 3 экв), тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (23,4 мг, 0,180 ммоль, 1,2 экв) и дихлорэтан (3 мл). Далее добавляли DMC (30,4 мг, 0,180 ммоль, 1,2 экв) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали вод. 1 н. $NaOH$ (1 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением титульного соединения (61,4 мг, выход 99%). МС: (ES, m/z): 410 $[M+H]^+$.

Стадия 4. (S)-3-Бензил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

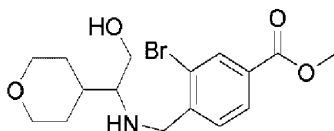


Во флакон вместимостью 4 мл помещали метил-(S)-3-бензил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (61,4 мг, 0,150 ммоль, 1 экв), NH_2OH (50% в воде, 0,198 мл, 3 ммоль, 20 экв) и вод. 1 н. $NaOH$ (0,3 мл, 0,3 ммоль, 2 экв) в растворе ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN/0,1% муравьиная кислота; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 0% В до 35% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения (16 мг, 26% выход). МС: (ES, m/z): 411 $[M+H]^+$.

Пример 49. Получение N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

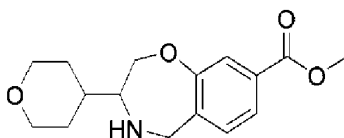


Стадия 1. Метил-3-бром-4-(((2-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)метил)бензоат



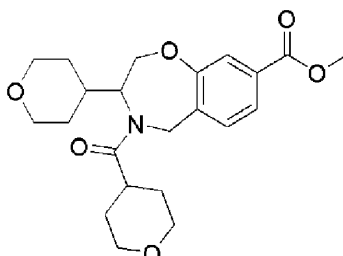
В сцинтилляционный флакон вместимостью 40 мл помещали 2-амино-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этанол (102 мг, 0,705 ммоль, 1,3 экв), K_2CO_3 (225 мг, 1,63 ммоль, 3 экв) и MeCN (10 мл). Полученную смесь охлаждали до $0^\circ C$ в ледяной ванне. Далее добавляли по каплям раствор метил-3-бром-4-(бромметил)бензоата (167 мг, 0,542 ммоль, 1 экв) в MeCN (3 мл) в течение 10 мин при сохранении внутренней температуры $0^\circ C$. Ледяную ванну удаляли, и полученную смесь оставляли для медленного нагревания до комнатной температуры. Продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления большей части MeCN. Концентрированную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и H_2O (5 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде бледно-желтого масла (265 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 373 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Метил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В сцинтилляционный флакон вместимостью 40 мл помещали метил-3-бром-4-(((2-гидрокси-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)амино)метил)бензоат (202 мг, 0,542 ммоль, 1 экв) в изопропанол (5 мл). Добавляли K_2CO_3 (150 мг, 1,08 ммоль, 2 экв) и затем CuI (20,6 мг, 0,108 ммоль, 0,2 экв). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Полученную смесь фильтровали через слой целита и промывали изопропанолом (10 мл). Уменьшали объем фильтрата до ~5 мл и к фильтрату по каплям добавляли 10 н. HCl (1,1 экв) при перемешивании. Полученную смесь охлаждали в ледяной ванне в течение 30 мин, после чего фильтровали с получением титульного соединения в форме соли HCl в виде твердого желтого вещества (63,3 мг, выход 36%). МС: (ES, m/z): 292 $[M+H]^+$.

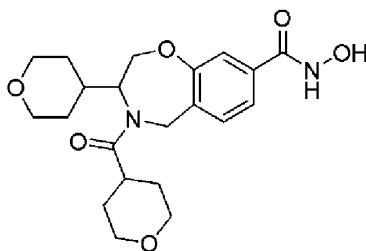
Стадия 3. Метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 4 мл помещали гидрохлорид метил-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (20 мг, 0,061 ммоль, 1 экв), Et_3N (0,024 мл, 0,183 ммоль, 3 экв), тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту (9,5 мг, 0,073 ммоль, 1,2 экв) и дихлорэтан (3 мл). Далее добавляли DMC (12,3 мг, 0,073 ммоль, 1,2 экв), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали вод. 1 н. NaOH (1 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали досуха с получением титульного соединения (24,6 мг, выход 99%). МС: (ES, m/z): 404 $[M+H]^+$.

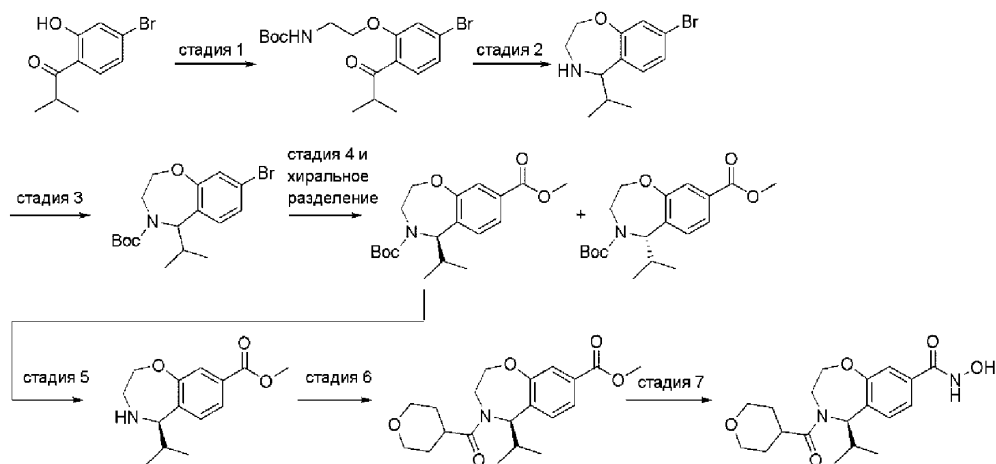
Стадия 4. N-Гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,4,5-

тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

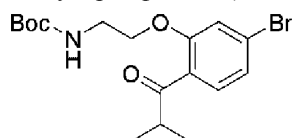


Во флакон вместимостью 4 мл помещали метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (24,6 мг, 0,061 ммоль, 1 экв), NH_2OH (50% в воде, 0,198 мл, 3 ммоль, 49 экв) и вод. 1 н. NaOH (0,3 мл, 0,3 ммоль, 4,92 экв) в растворе ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN/0,1% муравьиная кислота; Скорость потока: 23 мл/мин; Градиент: от 0% В до 35% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения (16 мг, выход 26%). МС: (ES, m/z): 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 50. Получение (R)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

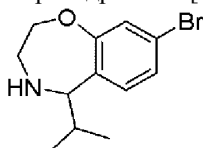


Стадия 1. трет-Бутил-(2-(5-бром-2-изобутирилфенокси)этил)карбамат



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали 1-(4-бром-2-гидроксифенил)-2-метилпропан-1-он (5 г, 20,57 ммоль, 1 экв) в ДМФА (30 мл), K_2CO_3 (9,2 г, 66,57 ммоль, 3 экв), йодид калия (3,7 г, 1 экв) и трет-бутил-N-(2-бромэтил) карбамат (6 г, 26,77 ммоль, 1,2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C на масляной бане. Затем реакцию гасили добавлением H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:5) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (3,5 г, выход 44%). МС: (ES, m/z): 286 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

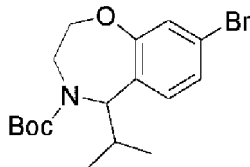
Стадия 2. 8-Бром-5-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали трет-бутил-(2-(5-бром-2-изобутирилфенокси)этил)карбамат (3 г, 7,77 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (10 мл) и ТФУ (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в MeOH (20 мл). Значение pH раствора доводили до 7 при помощи насыщенного рас-

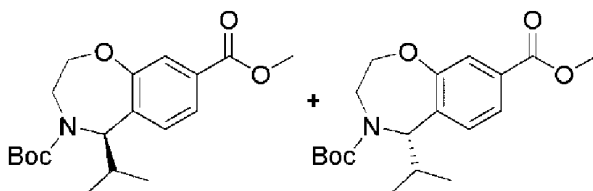
твор ацетата натрия, затем концентрировали под вакуумом. К осадку добавляли MeOH (50 мл) и $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ (2,6 г, 41,37 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Добавляли H_2O (50 мл) и раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (3,5 г, выход 87%). МС: (ES, m/z): 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. трет-Бутил-8-бром-5-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



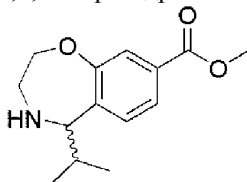
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 8-бром-5-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин (3,5 г, 12,95 ммоль, 1 экв) в CH_2Cl_2 (30 мл), Et_3N (4 г, 39,53 ммоль, 3 экв) и ди-трет-бутилдикarbonат (5,5 г, 25,20 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:5) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (2 г, выход 42%). МС: (ES, m/z): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. 4-(трет-Бутил)-8-метил-(R)-5-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат и 4-(трет-бутил)-8-метил-(S)-5-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат



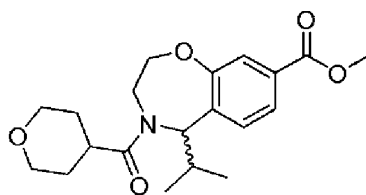
В реактор с баком высокого давления вместимостью 100 мл помещали трет-бутил-8-бром-5-(пропан-2-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-4-карбоксилат (1 г, 2,70 ммоль, 1 экв) в MeOH (60 мл), Et_3N (820 мг, 8,10 ммоль, 3 экв) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (330 мг, 0,15 экв). В вышеуказанную реакционную смесь вводили CO (газ) (60 атм.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 130°C, затем концентрировали под вакуумом. Затем реакционную смесь гасили добавлением H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:5) с получением титульных соединений в виде рацемической смеси. Затем рацемат очищали при помощи преп-СЖХ (Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 мкм, 50×250 мм; Подвижная фаза А: 85% CO_2 , 15% MeOH; Скорость потока: 150 мл/мин; Детектор, УФ 220 нм) с получением отдельных изомеров в виде белых твердых веществ (первый элюирующий изомер: 200 мг, выход 21%; второй элюирующий изомер: 300 мг, выход 32%). МС: (ES, m/z): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Метил-(R)-5-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



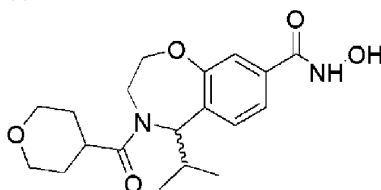
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали первый элюирующий изомер со Стадии 4 (4-(трет-бутил)-8-Метил-(R)-5-изопропил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат) (200 мг, 0,57 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (8 мл) и ТФУ (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в форме соли ТФУ в виде желтого масла (200 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 250 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Метил-(R)-5-изопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали метил-(R)-5-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат:ТФУ (100 мг, 0,40 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (2 мл), Et_3N (100 мг, 0,99 ммоль, 4 экв) и оксан-4-карбонилхлорид (83 мг, 0,56 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили H_2O (30 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде желтого масла (100 мг, выход 69%). МС: (ES, m/z): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. (R)-N-Гидрокси-5-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

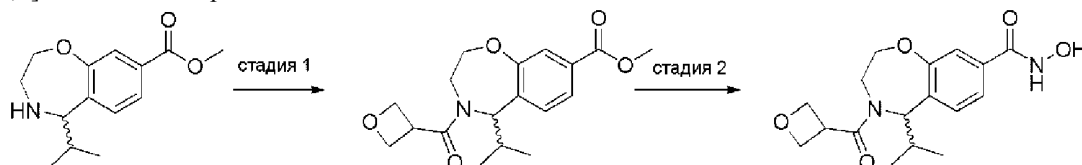


В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали метил-(R)-5-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,28 ммоль, 1 экв), $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (1:4, 2 мл), NH_2OH (50% в воде, 1,4 г, 60 экв), вод. 1 н. NaOH (0,6 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 15% В до 39% В за 6 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (21,2 мг, выход 19%). ^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (ppm): 11,20 (s, 1H), 7,51-7,22 (m, 3H), 5,14-5,11 (d, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,62-4,58 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,43-4,39 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,12-3,66 (m, 3H), 3,63-3,27 (m, 3H), 3,21-2,91 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 1H), 1,65-1,18 (m, 4H), 0,93-0,82 (m, 3H), 0,67-0,60 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

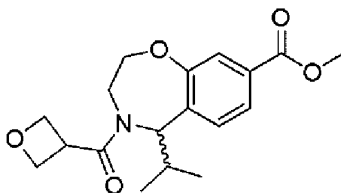
Таблица 25. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 50, с использованием второго элюирующего изомера продукта со Стадии 4 на Стадии 5.

Структура	Обнаруж. M+H	^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm)
 (R)/(S) изомер	(ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,13 (s, 1H), 7,51-7,23 (m, 3H), 5,14-5,11 (d, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,62-4,58 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,43-4,39 (d, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,13-3,71 (m, 3H), 3,66-3,32 (m, 3H), 3,29-2,91 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 1,65-1,17 (m, 4H), 0,93-0,91 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 0,84-0,82 (d, $J=6,3$ Гц, 2H), 0,67-0,60 (m, 3H)

Пример 51. Получение (R)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

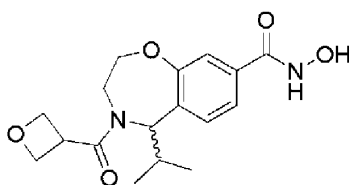


Стадия 1. Метил-(R)-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



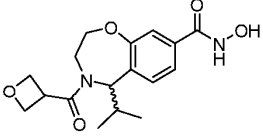
В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали продукт из примера 45, Стадия 5 (метил-(R)-5-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат-ТФУ) (50 мг, 0,20 ммоль, 1 экв) в ДМФА (3 мл), DIEA (103 мг, 0,80 ммоль, 4 экв), НАТУ (115 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв) и оксетан-3-карбоновую кислоту (24 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили H_2O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением титльного соединения в виде желтого масла (60 мг, выход 90%). МС: (ES, m/z): 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. (R)-N-Гидрокси-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

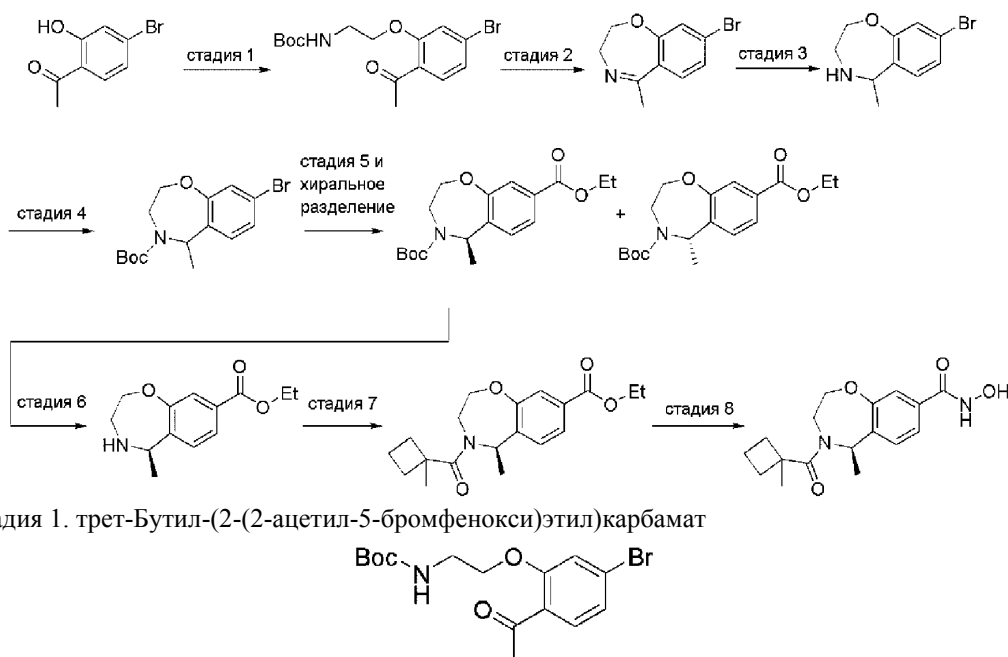


В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали метил-(R)-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (60 мг, 0,18 ммоль, 1 экв), MeOH/TGF (1:4, 1 мл), NH_2OH (50% в воде, 711 мг, 60 экв), вод. 1 н. NaOH (0,4 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN ; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 60% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения в виде твердого белого вещества (6,6 мг, выход 11%). ^1H -ЯМР (DMSO , 400 МГц) δ (ppm): 11,20 (br s, 1H), 9,06-9,05 (br s, 1H), 7,40-7,28 (m, 3H), 5,15-5,12 (d, $J=11,2$ Гц, 0.5H), 4,90-4,87 (m, 0.5H), 4,76-4,55 (m, 4H), 4,49-4,15 (m, 3H), 3,92-3,89 (d, $J=10,8$ Гц, 0.5H), 3,62-3,37 (m, 2.5H), 0,88-0,86 (m, 3H), 0,64-0,60 (t, $J=7$ Гц, 3H). МС: (ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Таблица 26. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 51, с использованием второго элюирующего изомера продукта со Стадии 4 примера 45.

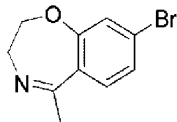
Структура	Обнаруж. M+H	^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11,19 (br s, 1H), 9,06-9,05 (br s, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 5,15-5,12 (d, $J=11,6$ Гц, 0.5H), 4,90-4,87 (m, 0.5H), 4,77-4,55 (m, 4H), 4,49-4,15 (m, 3H), 3,92-3,89 (d, $J=10,8$ Гц, 0.5H), 3,64-3,38 (m, 2.5H), 0,88-0,86 (m, 3H), 0,64-0,60 (t, $J=7$ Гц, 3H)

Пример 52. Получение (R)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



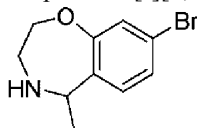
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали 1-(4-бром-2-гидроксифенил)этан-1-он (30 г, 139 ммоль, 1 экв) в ДМФА (150 мл), K₂CO₃ (29 г, 209 ммоль, 1,5 экв), йодид калия (23,2 г, 1 экв) и трет-бутил-N-(2-бромэтил) карбамат (47 г, 209 ммоль, 1,5 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (5×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок растирали с раствором EtOAc/петroleumного эфира (1:10, 100 мл) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (42 г, выход 84%). МС: (ES, m/z): 358 [M+H]⁺.

Стадия 2. 8-Бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин



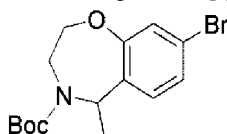
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали трет-бутил-2-(2-ацетил-5-бромфенокс)этилкарбамат (23 г, 64,20 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (100 мл) и ТФУ (25 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (15,4 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 240 [M+H]⁺.

Стадия 3. 8-Бром-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин



В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор 8-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепина (15,4 г, 64,14 ммоль, 1 экв) в MeOH (200 мл). Значение pH раствора довели до 7 при помощи безводного NaOAc при 0°C. Затем добавляли Na(CN)BH₃ (18,1 г, 288 ммоль, 4,5 экв) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. К осадку добавляли H₂O (50 мл), и твердые вещества собирали путем фильтрации с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (15 г). МС: (ES, m/z): 242 [M+H]⁺.

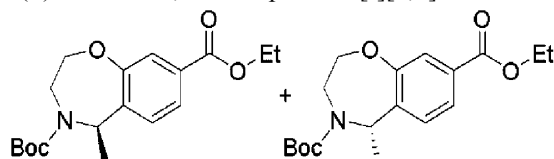
Стадия 4. трет-Бутил-8-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали трет-бутил-8-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат (9 г, 37,17 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (80 мл), Et₃N (11,25 г, 111 ммоль, 3 экв) и ди-трет-бутилдикarbonат (12,1 г, 55,44 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Неочищен-

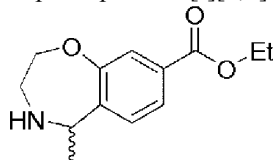
ный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: силикагель; Подвижная фаза А: петролейный эфир, Подвижная фаза В: EtOAc; Градиент: от 0% В до 10% В за 50 мин; Детектор: 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (11 г, выход 86%). МС: (ES, m/z): 342 [M+H]⁺.

Стадия 5. 4-(трет-Бутил)-8-этил-(R)-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат и 4-(трет-бутил)-8-этил-(S)-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат



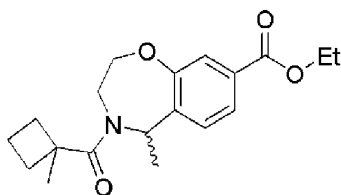
В запаянную пробирку вместимостью 50 мл помещали трет-бутил-8-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4(5H)-карбоксилат ((2,5 г, 7,33 ммоль, 1 экв) в EtOH (25 мл), Et₃N (2,22 г, 22 ммоль, 3 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (0,534 г, 0,73 ммоль, 0,1 экв). В вышеуказанную реакционную смесь вводили CO (газ) (60 атм.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: силикагель; Подвижная фаза А: петролейный эфир, Подвижная фаза В: EtOAc; Градиент: от 0% В до 10% В за 30 мин; Детектор: 254 нм) с получением титульных соединений в виде рацемической смеси. Затем рацемат очищали при помощи преп-СЖХ (Колонка: (R,R) WHELK-01 Kromasil, 10 мкм, 21,1×250 мм; Подвижная фаза А: 75% CO₂, 25% изопропанол (0,2% N,N-диэтиланилин); Скорость потока: 45 мл/мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением отдельных изомеров в виде светло-желтого масла (первый элюирующий изомер: 540 мг, выход 21,9%; второй элюирующий изомер: 680 мг, выход 27,7%). МС: (ES, m/z): 336 [M+H]⁺.

Стадия 6. Этил-(R)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



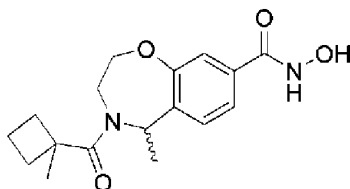
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали первый элюирующий изомер со Стадии 5 (4-(трет-бутил)-8-этил-(R)-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат) (540 мг, 1,61 ммоль, 1 экв), CH₂Cl₂ (5 мл) и ТФУ (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: C18 силикагель; Подвижная фаза А: H₂O/0,05% ТФУ, Подвижная фаза В: MeCN; Градиент: от 5% В до 50% В за 30 мин; Детектор: 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (450 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 236 [M+H]⁺.

Стадия 7. Этил-(R)-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали этил-(R)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв), ДМФА (2 мл), НАТУ (194 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв), DIEA (165 мг, 1,28 ммоль, 3 экв) и 1-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту (48,6 мг, 0,43 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили H₂O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: C18 силикагель; Подвижная фаза А: петролейный эфир, Подвижная фаза В: EtOAc; Градиент: от 0% В до 30% В за 25 мин; Детектор: 254 нм) с получением титульного соединения в виде желтого масла (90 мг, 64% выход). МС: (ES, m/z): 332 [M+H]⁺.

Стадия 8. (R)-N-Гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали этил-(R)-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (90 мг, 0,27 ммоль, 1 экв), MeOH/ТГФ (1:4, 1,5 мл), NH₂OH (50% в воде, 1,077 г, 16,2 ммоль, 60 экв), вод. 1 н. NaOH (0,54 мл, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 6 при помощи 6 н. HCl при 0°C. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 10% В до 40% В за 12 мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (44,8 мг, выход 52%). ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,04 (br s, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 5,72-4,84 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 1H), 3,83-3,56 (m, 2H), 2,40-2,23 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 3H), 1,61-1,20 (m, 7H). MS: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

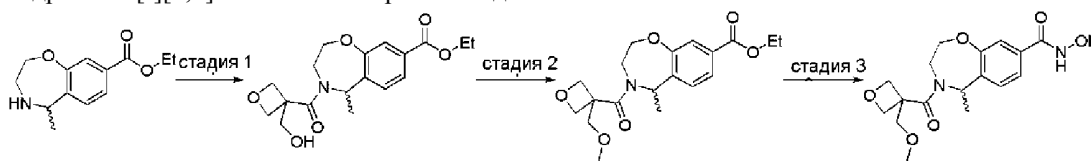
Таблица 27. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в гримере 52.

<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>M+H</u>	<u>¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm)</u>
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,14 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,56-7,30 (m, 3H), 5,74-5,38 (m, 1H), 4,56-4,06 (m, 2H), 3,88-3,33 (m, 4H), 3,11-2,87 (m, 1H), 1,62-1,19 (m, 7H)

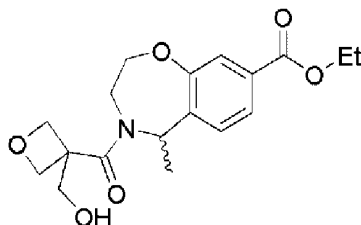
Таблица 28. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в гримере 52, с использованием второго элюирующего изомера продукта Стадии 5.

<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>M+H</u>	<u>¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm)</u>
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 319 [M+H] ⁺	11,15 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 5,72-4,37 (m, 1H), 4,39-4,37 (m, 2H), 3,80-3,56 (m, 2H), 2,50-2,22 (m, 2H), 1,92-1,76 (m, 3H), 1,61-1,30 (m, 7H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,14 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,56-7,30 (m, 3H), 5,74-5,38 (m, 1H), 4,56-4,06 (m, 2H), 3,88-3,50 (m, 4H), 3,11-2,86 (m, 1H), 1,63-1,20 (m, 7H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,16 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 5,60-5,56 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 2H), 3,81-3,36 (m, 6H), 1,99-1,94 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 5H), 1,14 (s, 3H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,17 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 3H), 5,74-5,72 (m, 0.5H), 4,81-4,72 (m, 1.5H), 4,62-4,58 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 1.5H), 3,87-3,70 (m, 1.5H), 3,36-3,01 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 6H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 307 [M+H] ⁺	11,30-10,60 (br s, 1H), 9,40-8,60 (br s, 1H), 7,46-7,31 (m, 3H), 5,77-5,71 (m, 0.5H), 4,87-4,84 (m, 0.5H), 4,73-4,10 (m, 6.5H), 3,76-3,60 (m, 1.5H), 3,45-3,38 (m, 1H), 1,51-1,47 (m, 3H)

Пример 53. Получение (S)-N-гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

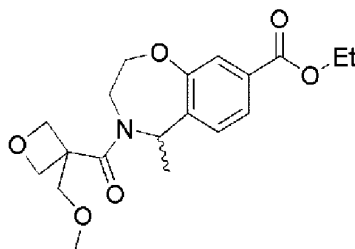


Стадия 1. Этил-(S)-4-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



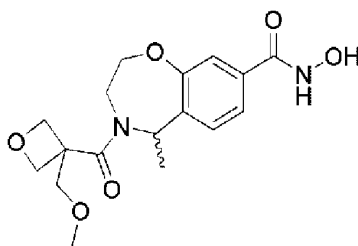
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали этил-(S)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (из второго элюирующего изомера из примера 47, Стадия 5) (150 мг, 0,64 ммоль, 1 экв) в ДМФА (5 мл), НАТУ (269 мг, 0,71 ммоль, 1,5 экв), DIEA (413 мг, 3,20 ммоль, 5 экв) и 3-(гидроксиметил)оксетан-3-карбоновую кислоту (84 мг, 0,64 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:4) с получением титльного соединения в виде желтого масла (160 мг, выход 72%). МС: (ES, m/z): 350 [M+H]⁺.

Стадия 2. Этил-(S)-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 8 мл помещали этил-(S)-4-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (100 мг, 0,29 ммоль, 1 экв), ТГФ (2 мл) и гидрид натрия (17,2 мг, 0,72 ммоль, 2,5 экв). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли йодметан (65 мг, 0,46 ммоль, 1,6 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили вод. NH₄Cl при 0°C. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: C18 силикагель; Подвижная фаза А: H₂O/0,05% ТФУ, Подвижная фаза В: MeCN; Градиент: от 0% В до 50% В за 30 мин; Детектор: 254 нм) с получением титльного соединения в виде твердого белого вещества (80 мг, выход 83%). МС: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺.

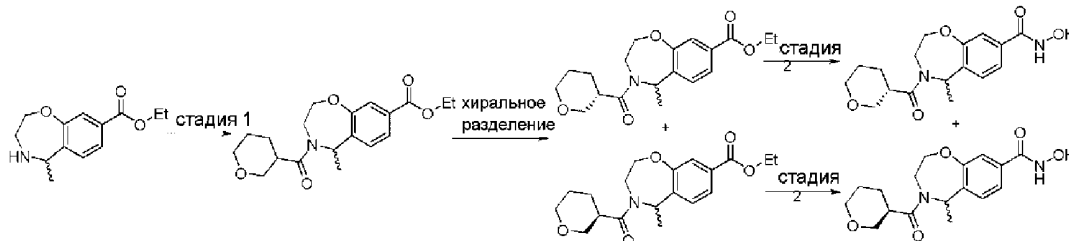
Стадия 3. (S)-N-гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



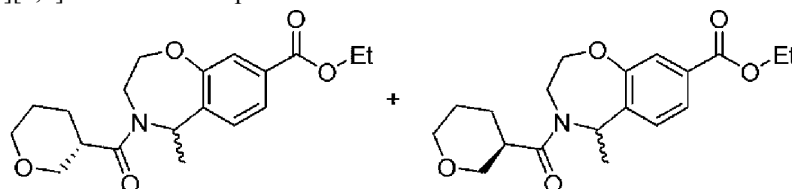
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали этил-(S)-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (80 мг, 0,24 ммоль, 1 экв) в DMA (1 мл), изопропилхлорформат (36,5 мг, 1 экв), 4-метилморфолин (30,2 мг, 0,30 ммоль, 1 экв), NH₂OH·HCl (20,6 мг, 1 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость по-

тока: 23 мл/мин; Градиент: от 5% В до 48% В за 7 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (5,9 мг, выход 7%). ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (ppm): 11,18 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 5,72-5,70 (m, 0,6H), 4,74-4,31 (m, 6H), 3,88-3,69 (m, 3,4H), 3,40-3,05 (m, 4H), 1,50-1,48 (d, 3H). МС: (ES, m/z): 351 [M+H] $^+$.

Пример 54. Получение (S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида и (S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

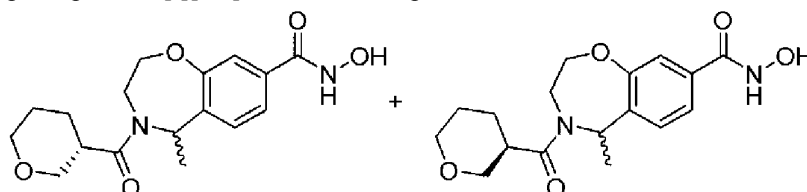


Стадия 1. Этил-(S)-5-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат и этил-(S)-5-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



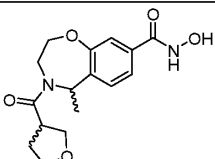
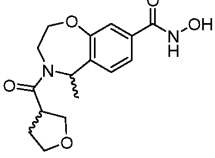
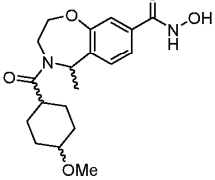
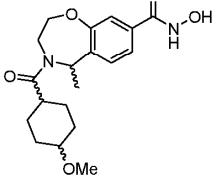
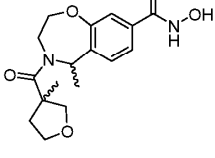
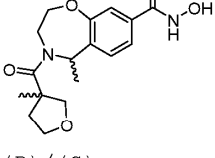
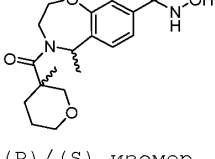
В круглодонную колбу вместимостью 8 мл помещали этил-(S)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (из второго элюирующего изомера из примера 47, Стадия 5) (200 мг, 0,85 ммоль, 1 экв) в ДМФА (4 мл), НАТУ (388 мг, 1,02 ммоль, 1,2 экв), DIEA (330 мг, 2,55 ммоль, 3 экв) и оксан-3-карбоновую кислоту (166 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением рацемической смеси титульных соединений в виде желтого масла (150 мг). Рацемат отделяли при помощи хиральной преп-ВЭЖХ (Колонка Chiralpak IC, 5 мкм, 2×25 см; Подвижная фаза А: гексаны; Подвижная фаза В: EtOH; Градиент: 30% В в течение 21 мин; Скорость потока: 20 мл/мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением отдельных изомеров титульных соединений в виде желтых масел (первый элюирующий изомер: 20 мг, выход 7%; второй элюирующий изомер: 20 мг, выход 7%). МС: (ES, m/z): 348 [M+H] $^+$.

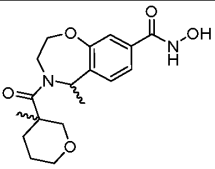
Стадия 2. (S)-N-Гидрокси-5-метил-4-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида и (S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



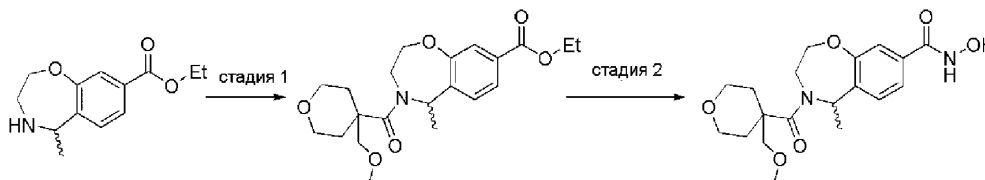
Во флаконы вместимостью 8 мл помещали каждый из разделенных изомеров со Стадии 1 (20 мг, 0,06 ммоль; и 20 мг, 0,06 ммоль; 1 экв) в ТГФ/MeOH (4;1, 1 мл). Затем добавляли вод. 1 н. NaOH (0,12 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в H_2O , 475 мг, 3,6 ммоль, 60 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH растворов доводили до 6 при помощи 6 н. HCl при 0°C. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенные продукты очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: C18 силикагель, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 60% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульных соединений в виде твердых грязно-белых веществ. Продукт реакции с первым элюирующим изомером со Стадии 1: (7,8 мг, 41% выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,05-9,04 (br s, 1H), 7,56-7,29 (m, 3H), 5,71-5,31 (m, 1H), 4,52-4,02 (m, 2H), 4,07-3,24 (m, 6H), 2,97-2,83 (m, 1H), 1,97-1,44 (m, 7H). МС: (ES, m/z): 335 [M+H] $^+$. Продукт реакции со вторым элюирующим изомером со Стадии 1: (12 мг, выход 66%). ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm): 11,15 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,53-7,29 (m, 3H), 5,72-5,40 (m, 1H), 4,53-4,02 (m, 2H), 3,89-3,23 (m, 6H), 3,11-2,80 (m, 1H), 1,89-1,43 (m, 7H). МС: (ES, m/z): 335 [M+H] $^+$.

Таблица 29. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 54

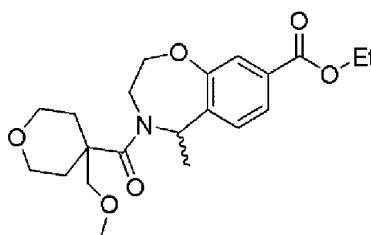
<u>Структура</u>	<u>Обнаруж.</u> <u>M+H</u>	<u>¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (ppm)</u>
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,12 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,56-7,31 (m, 3H), 5,74-5,36 (m, 1H), 4,57-4,02 (m, 2H), 3,93-3,33 (m, 7H), 2,23-1,90 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 3H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,13 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 7,56-7,31 (m, 3H), 5,75-5,32 (m, 1H), 4,53-3,53 (m, 8H), 3,35-3,33 (m, 1H), 2,08-1,79 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 3H)
 (R) / (S) изомер; цис/транс	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,14 (br s, 1H), 7,54-2,29 (m, 3H), 5,73-5,33 (m, 1H), 4,54-4,01 (m, 2H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,53-3,21 (m, 1H), 3,22-3,21 (m, 3H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,78-2,50 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,58-1,10 (m, 8H)
 (R) / (S) изомер; цис/транс	(ES, m/z): 363 [M+H] ⁺	11,16 (br s, 1H), 8,99 (br s, 1H), 7,53-7,30 (m, 3H), 5,73-5,32 (m, 1H), 4,54-4,01 (m, 2H), 3,80-3,36 (m, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,83-2,62 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,63-1,38 (m, 8H), 1,26-1,03 (m, 1H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,16 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 5,80-5,00 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 3,88-3,56 (m, 7H), 2,23 (br, 1H), 1,89 (br, 1H), 1,52-1,50 (d, 3H), 1,28 (s, 3H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,12 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,51-7,28 (m, 3H), 5,61-5,22 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,90-3,55 (m, 7H), 2,33-1,95 (m, 1H), 1,52-1,26 (m, 6H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 349 [M+H] ⁺	11,20 (br s, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,41-4,26 (m, 2H), 3,78-3,60 (m, 4H), 3,38-3,29 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,47-1,39 (m, 4H), 1,22 (s, 3H)

 (R) / (S) изомер	(ES, m/z):	11,18 (br s, 1H), 8,80-7,50 (br s, 1H),
	349 [M+H] ⁺	7,42-7,31 (m, 3H), 5,59-5,53 (m, 1H), 4,41-4,25 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,63-1,36 (m, 5H), 1,22 (s, 3H)

Пример 55. Получение (S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

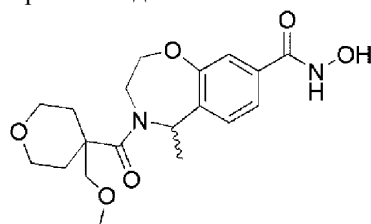


Стадия 1. Этил-(S)-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



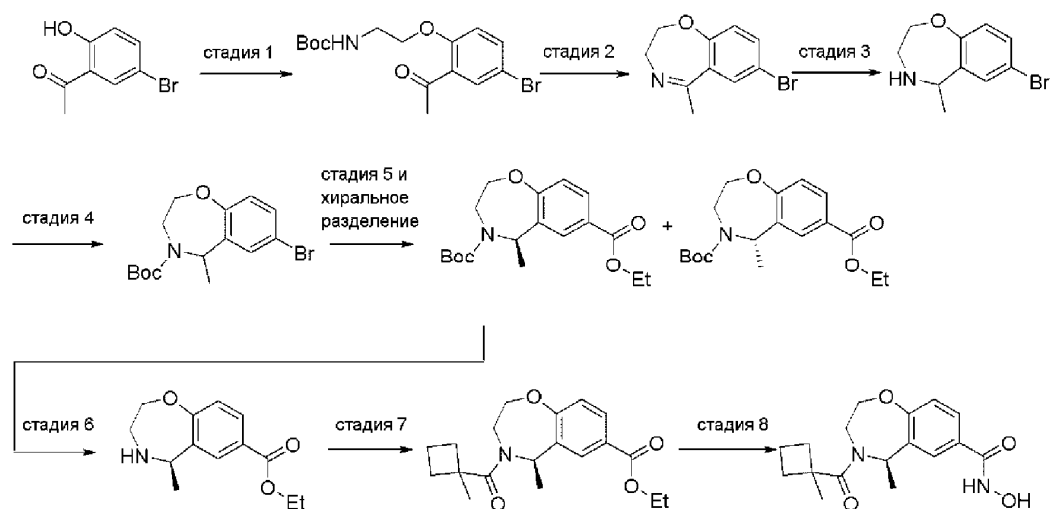
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали 1-(метоксиметил)циклогексан-1-карбоновую кислоту (147 мг, 0,85 ммоль, 2 экв), CH₂Cl₂ (2 мл), ДМФА (1 капля), затем добавляли оксалилхлорид (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали с получением 1-(метоксиметил)циклогексанкарбонилхлорида. В другую трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 50 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали 4-диметиламинопиридин (51,7 мг, 0,85 ммоль, 1 экв), Et₃N (172 мг, 1,70 ммоль, 4 экв), этил-(S)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (из второго элюирующего изомера из примера 47, Стадия 5) (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв) и CH₂Cl₂ (2 мл). Затем по каплям добавляли раствор 1-(метоксиметил)циклогексанкарбонилхлорида в CH₂Cl₂ (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение еще 4 ч при комнатной температуре, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-преп-ВЭЖХ (Колонка: C18 силикагель; Подвижная фаза А: петролейный эфир, Подвижная фаза В: EtOAc; Градиент: от 0% В до 20% В за 30 мин; Детектор: 254 нм) с получением титульного соединения в виде желтого масла (90 мг, выход 54%). МС: (ES, m/z): 392 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-N-Гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

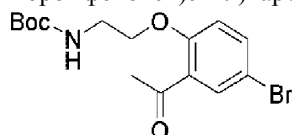


В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали этил-(S)-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (90 мг, 0,23 ммоль, 1 экв), ТГФ/MeOH (4:1, 5 мл), NH₂OH (50% в воде, 910 мг, 13,8 ммоль, 60 экв), вод. 1 н. NaOH (0,46 мл, 0,46 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 6 при помощи 6 н. HCl при 0°C. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Gemini-NX C18 110A, AXIA Packed, 5 мкм, 21,2×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 5% В до 57% В за 8 мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (19,7 мг, выход 23%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,17 (s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 5,58-5,56 (m, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 3,75-3,53 (m, 5H), 3,46-3,29 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,70-1,96 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 5H). МС: (ES, m/z): 379 [M+H]⁺.

Пример 56. Получение (R)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида



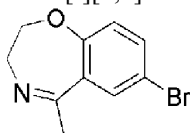
Стадия 1. трет-Бутил-(2-(2-ацетил-4-бромфенокси)этил)карбамат



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этан-1-она (30 г, 139,51 ммоль, 1 экв), K_2CO_3 (29 г, 209,83 ммоль, 3 экв), йодида калия (23,2 г, 1 экв) и трет-бутил-N-(2-бромэтил)карбамата (37,5 г, 167,34 ммоль, 1,2 экв) в ДМФА (150 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 50°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили H_2O (50 мл). Полученный раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (2×100 мл), промывали соевым раствором (5×100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом.

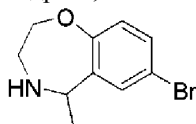
Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-50% EtOAc/петролейный эфир за 50 мин) с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (39 г, выход 78%). МС: (ES, m/z): 358 [M+H]⁺.

Стадия 2.: 7-Бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин



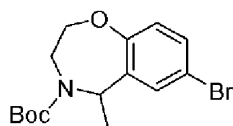
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали трет-бутил-N-[2-(2-ацетил-4-бромфенокси)этил]карбамат (20 г, 55,83 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (100 мл) и ТФУ (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого красного вещества (20 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 240 [M+H]⁺.

Стадия 3. 7-Бром-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин



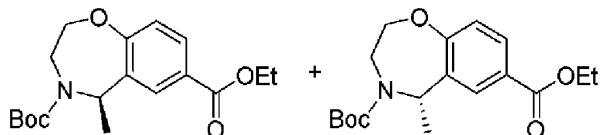
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали раствор 7-бром-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепина (10 г, 38,74 ммоль, 1 экв) в MeOH (100 мл), значение pH раствора довели до 7 при помощи безводного ацетата натрия при 0°C. Затем добавляли $Na(CN)BH_3$ (7,9 г, 113,52 ммоль, 3 экв) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и добавляли 20 мл воды. Твердые вещества собирали путем фильтрации с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (7 г, выход 75%), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 242 [M+H]⁺.

Стадия 4. трет-Бутил-7-бром-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-4-карбоксилат



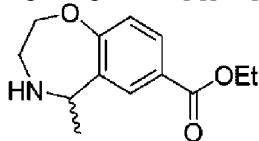
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 7-бром-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин (2 г, 8,26 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (20 мл), Et_3N (2,51 г, 24,80 ммоль, 3 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (2,71 г, 12,42 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-30% EtOAc /петролейный эфир за 20 мин) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (2,4 г, 85% выход). МС: (ES, m/z): 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. 4-(трет-Бутил)-7-этил-(R)-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,7(5H)-дикарбоксилат



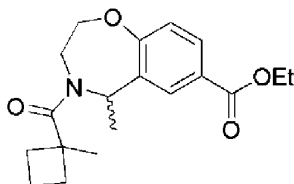
В реактор с баком высокого давления вместимостью 50 мл помещали трет-бутил-7-бром-5-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин-4-карбоксилат (2,4 г, 7,01 ммоль, 1 экв), этанол (40 мл), Et_3N (2,1 г, 20,75 ммоль, 3 экв) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (515,1 мг, 0,70 ммоль, 0,1 экв). Вводили CO (газ) (60 атм.) и полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C . Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-10% EtOAc /петролейный эфир за 30 мин) с получением рацемической смеси титульных соединений, которую разделяли при помощи преп-СЖХ (Колонка Chiralpak IC OBD, 5мкм, 5×250 мм; Подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% Изопропанол; Скорость потока: 170 мл/мин; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением отдельных изомеров титульных соединений в виде светло-желтых масел (первый элюирующий изомер: 440 мг, выход 19%; второй элюирующий изомер: 500 мг, выход 21%). МС: (ES, m/z): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Этил-(R)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат



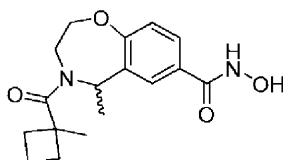
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали первый элюирующий изомер со Стадии 5 (4-(трет-бутил)-7-этил-(R)-5-метил-2,3-дигидробензо[f][1,4]оксазепин-4,7(5H)-дикарбоксилат) (440 мг, 1,31 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (5 мл) и ТФУ (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 10-50% EtOAc /петролейный эфир за 30 мин) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (300 мг, выход 97%). МС: (ES, m/z): 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. Этил-(R)-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали 1-метилциклобутан-1-карбоновую кислоту (48,6 мг, 0,43 ммоль, 1 экв), ДМФА (2 мл), этил-(R)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат (100 мг, 0,43 ммоль, 1 экв), NATU (194,4 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв) и DIEA (165,2 мг, 1,28 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили H_2O (2 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×5 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-30% EtOAc /петролейный эфир за 25 мин) с получением титульных соединений в виде желтого масла (80 мг, выход 57%). МС: (ES, m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8. (R)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамида



В круглодонную колбу вместимостью 8 мл помещали этил-(R)-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат (40 мг, 0,12 ммоль, 1 экв) и ТГФ/МеОН (4:1, 1,5 мл). После этого добавляли вод. 1 н. NaOH (0,24 мл, 2 экв) и NH₂OH (50% в воде, 478 мг, 60 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2,5 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 6 при помощи 6 н. HCl. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 5% В до 35% В за 7 мин.; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (11 мг, выход 22%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,22-11,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 7-6,92 (d, 2H), 5,73-5,70 (d, 2H), 4,94-4,83 (d, 1H), 4,67-4,60 (d, 1H), 4,40-4,37 (d, 2H), 3,86-3,57 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,63-1,45 (m, 4H), 1,36-1,33 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

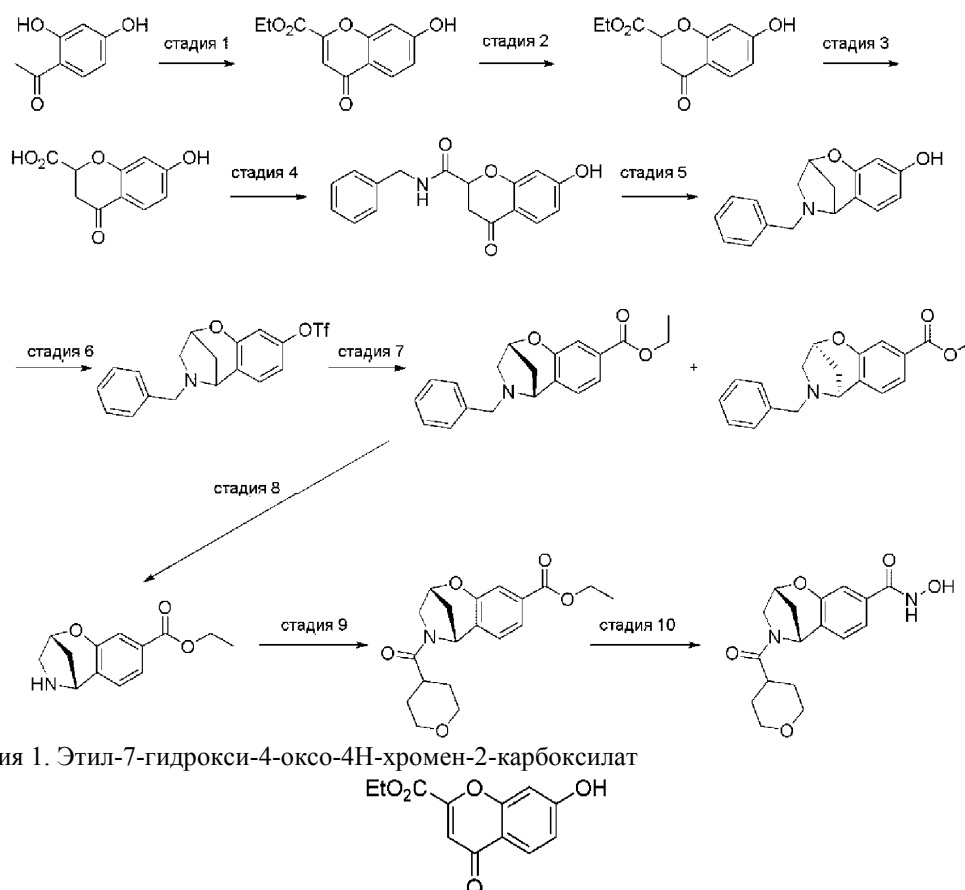
Таблица 30. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 56.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,25-11,12 (s, 1H), 8,99-8,94 (s, 1H), 7,87-7,67 (m, 1H), 7,67-7,55 (d, 1H), 7-6,98 (d, 1H), 5,78-5,37 (m, 1H), 4,55-4,09 (m, 2H), 3,88-3,70 (m, 4H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,17-2,87 (m, 1H), 1,63-1,19 (m, 7H)

Таблица 31. Следующие соединения были получены согласно способу, описанному в примере 56, с использованием второго элюирующего изомера продукта со Стадии 5

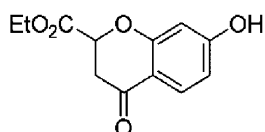
Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 319 [M+H] ⁺	11,22-11,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, 1H), 7-6,92 (d, 1H), 5,73-5,70 (m, 1H), 4,94-4,83 (d, 0.5H), 4,67-4,60 (m, 0.5H), 4,40-4,37 (m, 1H), 3,86-3,27 (m, 2H), 2,51-2,22 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,63-1,45 (m, 4H), 1,36-1,24 (m, 3H)
 (R) / (S) изомер	(ES, m/z): 335 [M+H] ⁺	11,25-11,12 (s, 1H), 9,50-8,50 (br, 1H), 7,87-7,67 (d, 1H), 7,67-7,55 (d, 1H), 7,01-6,98 (d, 1H), 5,76-5,37 (m, 1H), 4,55-4,05 (m, 2H), 3,84-3,30 (m, 6H), 3,11-2,86 (m, 1H), 1,63-1,20 (s, m, 7H)

Пример 57. Получение (2R,5R)-N-Гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида



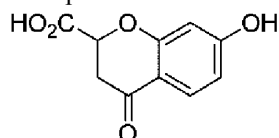
В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл помещали этанол (300 мл). После этого по порциям добавляли натрий (18 г, 783 ммоль, 6 экв) и перемешивали при комнатной температуре до полного растворения натрия. К раствору по порциям добавляли 1-(2,4-дигидроксифенил) этан-1-он (20 г, 131 ммоль, 1 экв). К смеси добавляли диэтилоксалат (56 г, 383 ммоль, 3 экв) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 85°C на масляной бане. Затем добавляли 6 н. HCl (вод.) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3×150 мл), высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в этаноле (200 мл). К раствору добавляли конц. HCl (6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 85°C на масляной бане. Продукт выпадал в осадок после добавления EtOAc (50 мл). Твердые вещества собирали путем фильтрации с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (21 г, выход 68%). МС: (ES, m/z): 235 [M+H]⁺.

Стадия 2. Этил-7-гидрокси-4-оксохроман-2-карбоксилат



В реактор с баком высокого давления вместимостью 1000 мл (10 атм.) помещали раствор этил-7-гидрокси-4-оксо-4Н-хромен-2-карбоксилата (10 г, 42,7 ммоль, 1 экв) в этаноле (600 мл) и никелевом катализаторе Реня (2 г). Вводили газообразный водород, и полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/ петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (6 г, выход 59%). МС: (ES, m/z): 237 [M+H]⁺.

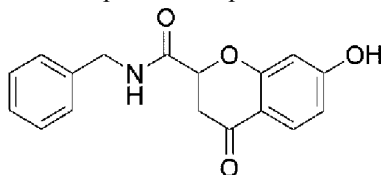
Стадия 3. 7-Гидрокси-4-оксохроман-2-карбоновая кислота



В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали раствор этил-7-гидрокси-4-оксохроман-2-карбоксилата (12 г, 50,8 ммоль, 1 экв) в ТГФ (50 мл). После этого по каплям добавляли раствор NaOH (6,1 г, 152 ммоль, 3 экв) в воде (50 мл) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение

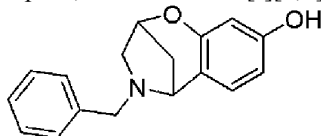
ние 4 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 1 при помощи 3 н. HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (10,5 г, выход 99%). МС: (ES, m/z): 209 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-Бензил-7-гидрокси-4-оксохроман-2-карбоксаимид



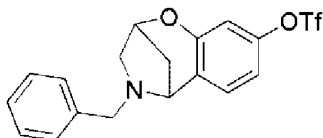
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали раствор 7-гидрокси-4-оксохроман-2-карбоновой кислоты (10,5 г, 50 ммоль, 1 экв) в ДМФА (90 мл). После этого по порциям добавляли NATU (23 г, 60 ммоль, 1,2 экв). К раствору по каплям добавляли фенилметанамина (5,9 г, 55 ммоль, 1,1 экв) и DIEA (19,5 г, 150 ммоль, 3 экв) при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (300 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×400 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петroleumный эфир, 2:1) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (11 г, выход 73%). МС: (ES, m/z): 298 [M+H]⁺.

Стадия 5. 4-Бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-ол



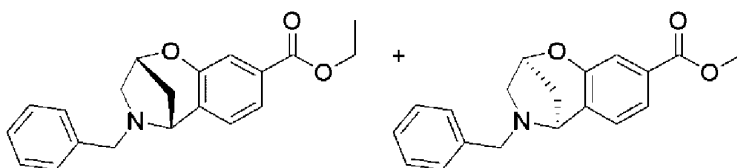
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали раствор натрия бис(2-метоксиэтокси)алюминия гидрида (Red-Al®) (14,6 г, 51 ммоль, 3 экв, 70% в толуоле). После этого добавляли раствор N-бензил-7-гидрокси-4-оксохроман-2-карбоксамида (5 г, 17 ммоль, 1 экв) в ТГФ (100 мл) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора тетрагидрата тартрата калия-натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петroleumный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде твердого светло-желтого вещества (1 г, выход 22%). МС: (ES, m/z): 268 [M+H]⁺.

Стадия 6. 4-Бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-ил трифторметансульфонат



В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали раствор 4-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-ола (1,5 г, 5,61 ммоль, 1 экв) в CH₂Cl₂ (50 мл) и триэтиламин (1,1 г, 10,89 ммоль, 2 экв). После этого по каплям добавляли (трифторметан)сульфонил трифторметансульфонат (2,4 г, 8,51 ммоль, 1,5 экв) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь промывали водой (2×30 мл), высушивали над безводным MgSO₄, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петroleumный эфир, 1:5) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (1,2 г, выход 54%). МС: (ES, m/z): 400 [M+H]⁺.

Стадия 7. Этил-(2R,5R)-4-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат и этил-(2S,5S)-4-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат

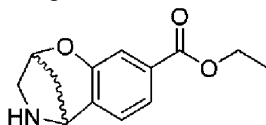


В реактор с баком высокого давления вместимостью 250 мл (50 атм.), продуваемый и содержащийся в атмосфере монооксида углерода, помещали смесь трифторметансульфоната 4-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-ила (2,2 г, 5,51 ммоль, 1 экв) в этаноле (180 мл), триэти-

ламин (1,7 г, 16,80 ммоль, 3 экв) и $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,45 г, 0,1 экв). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в EtOAc (100 мл), промывали водой (2×100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/ петролейный эфир, 1:5) с получением рацемической смеси титульных соединений в виде светло-желтого масла (1,2 г, выход 67%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 7,55-7,42 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 5H), 6,94-6,81 (m, 1H), 4,93-4,82 (m, 1H), 4,36 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99-3,83 (m, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,35-2,11 (m, 2H), 1,38 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). МС: (ES, m/z): 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

800 мг рацемической смеси разделяли при помощи преп-СЖХ (Колонка: Chiralpak AD-H, 5 мкм, 5×25 см; Подвижная фаза А: CO_2 , Подвижная фаза В: MeOH (0,2% N,N-диэтиланилин); Скорость потока: 150 мл/мин; Детектор, УФ 254 нм) с получением отдельных изомеров титульных соединений в виде светло-желтых масел (первый элюирующий изомер: 360 мг; второй элюирующий изомер: 430 мг). МС: (ES, m/z): 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

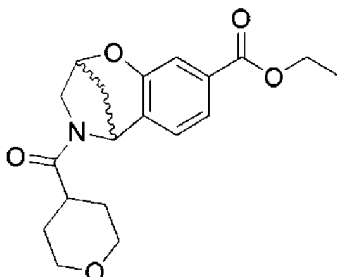
Стадия 8. Этил-(2R,5R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 25 мл, продуваемую и содержащуюся в атмосфере водорода, помещали раствор первого элюирующего изомера со Стадии 7 (этил-(2R,5R)-4-бензил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат) (80 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в MeOH (5 мл) и палладиевого катализатора на углеродном носителе. Вводили газообразный водород и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре.

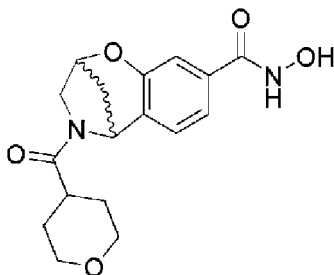
Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (50 мг, выход 87%). МС: (ES, m/z): 234 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9. Этил-(2R,5R)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор оксан-4-карбоновой кислоты (28 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в ДМФА (2 мл), НАТУ (98 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв), этил-(2R,5R)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (50 мг, 0,21 ммоль, 1 экв) и DIEA (89 мг, 0,69 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/ петролейный эфир, 2:1) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (45 мг, выход 61%). МС: (ES, m/z): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

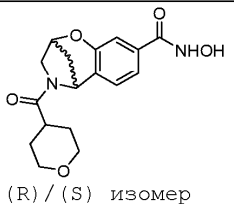
Стадия 10. (2R,5R)-N-Гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



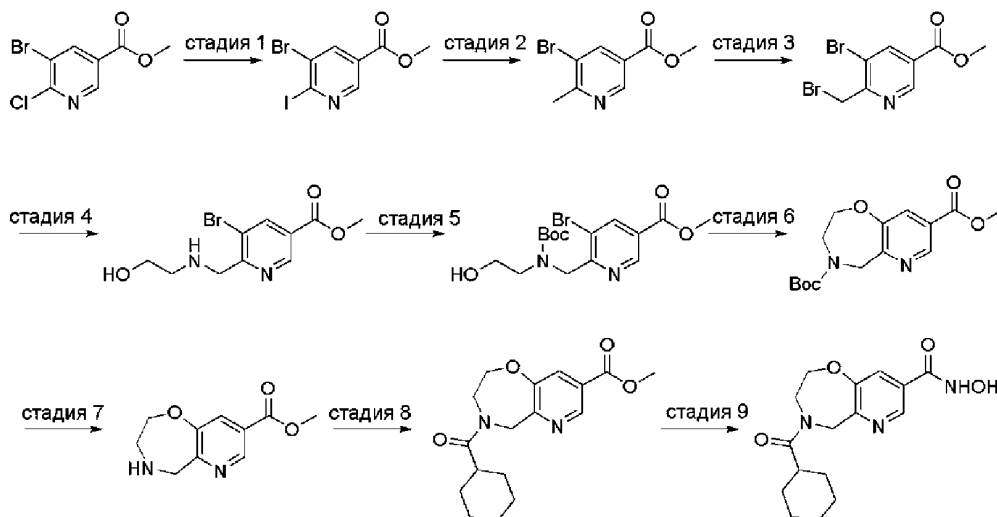
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор этил-(2R,5R)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (45 мг, 0,13 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (4:1, 1 мл). А. Одновременно добавляли 1 н. NaOH (0,26 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в воде,

0,24 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% муравьиная кислота, Подвижная фаза В: MeCN; Градиент: от 5% В до 26% В за 8 мин; Детектор: УФ, 254 нм, 220нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (7,8 мг, выход 18%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,05 (br s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 7,45-7,28 (m, 1H), 7,26-7,00 (m, 2H), 5,38-4,97 (m, 2H), 3,93-3,74 (m, 3H), 3,62-3,36 (m, 2H), 3,29-2,91 (m, 2H), 2,32-1,99 (m, 2H), 1,71-1,13 (m, 4H). MS: (ES, m/z): 333 [M+H]⁺.

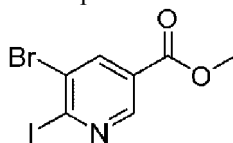
Таблица 32. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 57, с использованием второго элюирующего изомера продукта со Стадии 7.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 333 [M+H] ⁺	11,10 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,39-7,20 (m, 2H), 7,18-7,01 (m, 2H), 5,30-5,07 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 3H), 3,64-3,43 (m, 2H), 3,43-3,01 (m, 1H), 2,31-2,02 (m, 2H), 1,64-1,16 (m, 4H)

Пример 58. Получение 4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

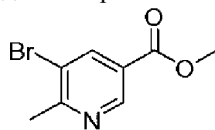


Стадия 1. Метил 5-бром-6-йодпиридин-3-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 1000 мл помещали метил 5-бром-6-хлорпиридин-3-карбоксилат (11 г, 43,92 ммоль, 1 экв), MeCN (330 мл), триметилсилилийодид (8,767 г, 1 экв) и йодид натрия (19,7 г, 3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 25°C и затем концентрировали. Осадок разбавляли H₂O (300 мл). Значение pH раствора довели до 7 при помощи 2 н. NaOH. Твердые вещества собирали путем фильтрации с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (16 г), которое использовали без дальнейшей очистки. MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

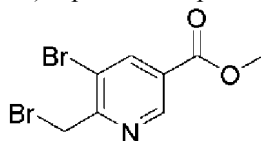
Стадия 2. Метил-5-бром-6-метилпиридин-3-карбоксилат



В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-5-бром-6-йодпиридин-3-карбоксилат (6 г, 17,55 ммоль, 1 экв), 1,4-диоксан (60 мл), триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (15 мл, 50% в ТГФ, 3 экв), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,44 г, 0,1 экв) и карбонат калия (7,34 г, 53,10 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 72 ч при 75°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разбавляли EtOAc (100 мл), промывали соевым раствором (3×30

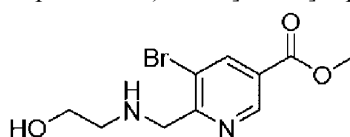
мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:10) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3 г, выход 74%). МС: (ES, m/z): 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-5-бром-6-(бромметил)пиридин-3-карбоксилат



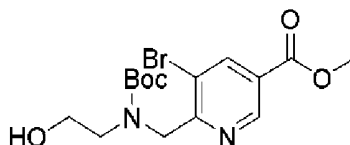
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-5-бром-6-метилпиридин-3-карбоксилат (3 г, 13,04 ммоль, 1 экв), CCl_4 (60 мл), NBS (2,435 г, 13,68 ммоль, 1,05 экв) и бензоилпероксид (158 мг, 0,62 ммоль, 0,05 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и разбавляли EtOAc (150 мл), промывали солевым раствором (3×50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения в виде коричневого масла (2,5 г), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Метил-5-бром-6-[(2-гидроксиэтил)амино]метилпиридин-3-карбоксилат



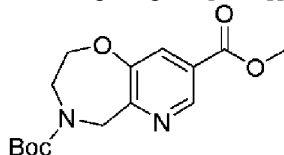
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали MeCN (50 мл), 2-аминоэтан-1-ол (990 мг, 16,21 ммоль, 2 экв) и карбонат калия (2,26 г, 16,32 ммоль, 2 экв). После этого по каплям добавляли раствор метил-5-бром-6-(бромметил)пиридин-3-карбоксилата (2,5 г, 4,86 ммоль, 1 экв 60%) в MeCN (20 мл) при перемешивании при 0°C . Полученный раствор перемешивали в течение еще 2 ч при 0°C . Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (0,7 г, выход 50%). МС: (ES, m/z): 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. Метил-5-бром-6-(((трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)метил)никотинат



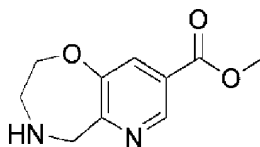
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-5-бром-6-[(2-гидроксиэтил)амино]метилпиридин-3-карбоксилат (500 мг, 1,73 ммоль, 1 экв), ТГФ (10 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (416 мг, 1,91 ммоль, 1,10 экв) и Et_3N (350 мг, 3,47 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде желто-зеленого масла (0,55 г, выход 82%). МС: (ES, m/z): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. 4-(трет-Бутил)-8-метил 2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат



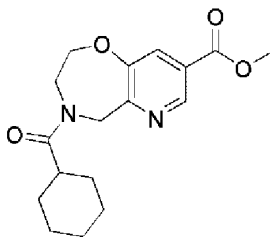
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (87 мг, 0,39 ммоль, 0,05 экв), Johnphos (0,184 г, 0,08 экв), Cs_2CO_3 (3,784 г, 11,61 ммоль, 1,5 экв) и 1,4-диоксан (30 мл). После этого добавляли раствор метил-5-бром-6-(((трет-бутоксикарбонил)(2-гидроксиэтил)амино)метил)никотината (3 г, 7,71 ммоль, 1 экв) в 1,4-диоксане (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 95°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (50 мл) и H_2O (50 мл). Полученный раствор промывали солевым раствором (3×50 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) с получением титульного соединения в виде твердого оранжевого вещества (1,2 г, выход 50%). МС: (ES, m/z): 309 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. Метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



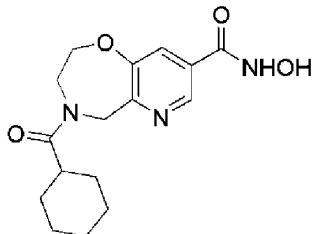
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 4-(трет-бутил) 8-метил 2,3-дигидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-4,8(5H)-дикарбоксилат (1,2 г, 3,89 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (40 мл) и ТФУ (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Значение pH раствора доводили до 7-8 при помощи бикарбоната натрия. Раствор высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10:1) с получением титульного соединения в виде твердого оранжевого вещества (0,6 г, выход 74%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,12-4,08 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,30-3,17 (t, 2H). МС: (ES, m/z): 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8. Метил-4-(циклогексанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



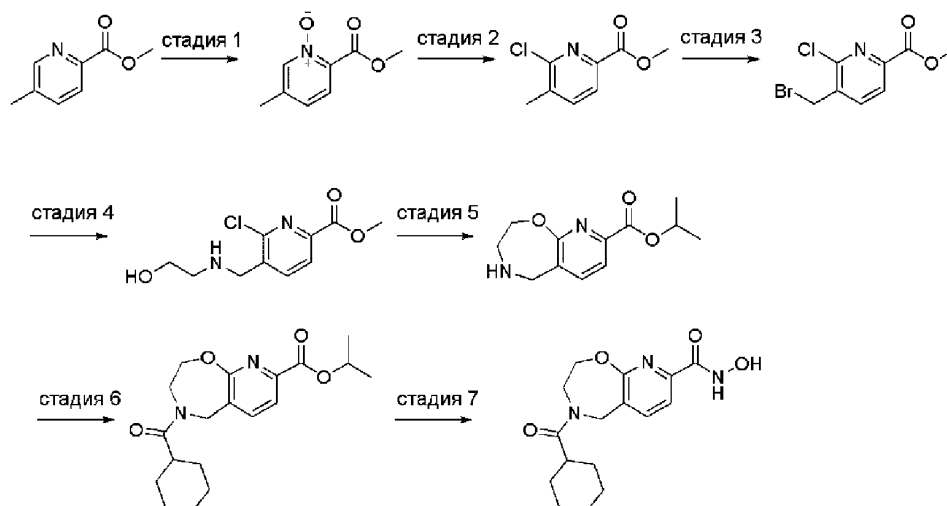
В круглодонную колбу вместимостью 25 мл помещали метил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (50 мг, 0,24 ммоль, 1 экв), CH_2Cl_2 (2 мл), циклогексанкарбонилхлорид (38 мг, 0,26 ммоль, 1,1 экв) и Et_3N (72 мг, 0,71 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C и концентрировали. Осадок разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде светло-желтого масла (60 мг, выход 78%). МС: (ES, m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9. 4-(Циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

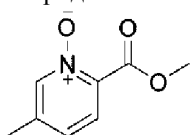


В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали метил-4-(циклогексанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (68 мг, 0,21 ммоль, 1 экв), ТГФ/MeOH (4:1, 2,5 мл), вод. 1 н. NaOH (0,428 мл, 2 экв) и NH_2OH (50% в воде, 0,212 мл, 30 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Значение pH раствора доводили до 6 при помощи 1 н. HCl. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: HSS C18 OBD, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, удержание 0,6 мин; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (47 мг, выход 70%). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 4,84 (d, 2H), 4,64 (t, 1H), 4,54 (t, 1H), 3,88 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 1,52 (s, 4H), 1,37 (s, 1H), 1,06-1,26 (m, 5H). МС: (ES, m/z): 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 59. Получение 4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида

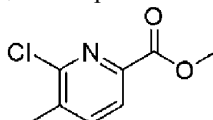


Стадия 1. 2-(Метоксикарбонил)-5-метилпиридин 1-оксид



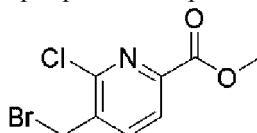
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 3 л помещали метил-5-метилпиридинат (43,7 г, 289 ммоль, 1 экв) и CH_2Cl_2 (1 л). После этого добавляли 3-хлорбензол-1-карбопероксую кислоту (106 г, 614 ммоль, 2 экв) несколькими партиями при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили насыщ. вод. Na_2SO_3 (500 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. вод. раствором NaHCO_3 (400 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из петролейного эфира: CH_2Cl_2 (20:1) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (40 г, выход 83%). МС: (ES, m/z): 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Метил-6-хлор-5-метилпиридин-2-карбоксилат



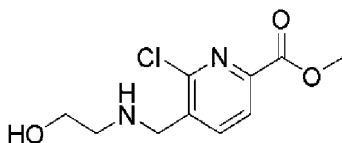
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали 2-(метоксикарбонил)-5-метилпиридин-1-оксид (10 г, 59,82 ммоль, 1 экв) и хлороформ (50 мл) с последующим добавлением фосороилтрихлорида (42,2 мл, 9 экв) по каплям при перемешивании. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и затем гасили водой (20 мл). Значение pH раствора довели до 7 при помощи K_2CO_3 (10% в воде) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (7 г, выход 57%). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7,96-8,02 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,41-2,51 (m, 3H). МС: (ES, m/z): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. Метил-5-(бромметил)-6-хлорпиридин-2-карбоксилат



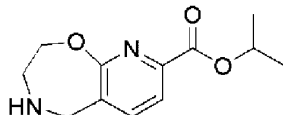
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-6-хлор-5-метилпиридин-2-карбоксилат (4,2 г, 22,63 ммоль, 1 экв), бензоилпероксид (549,9 мг, 2,27 ммоль, 0,1 экв), NBS (4,04 г, 22,70 ммоль, 1 экв) и CCl_4 (35 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и гасили водой (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (2,5 г, выход 38%). МС: (ES, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. Метил-6-хлор-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиридинат



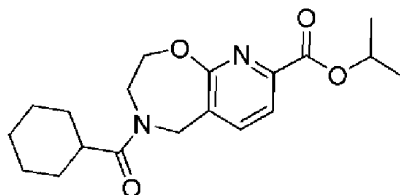
В круглодонную колбу вместимостью 50 мл помещали раствор 2-аминоэтан-1-ола (1,4 г, 22,89 ммоль, 2 экв) в MeCN (20 мл) и K_2CO_3 (4,74 г, 34,03 ммоль, 3 экв). После этого по каплям добавляли раствор метил-5-(бромметил)-6-хлорпиридин-2-карбоксилата (3 г, 11,34 ммоль, 1 экв) в MeCN (10 мл) при перемешивании. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (1,5 г, выход 49%). МС: (ES, m/z): 245 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Изопропил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



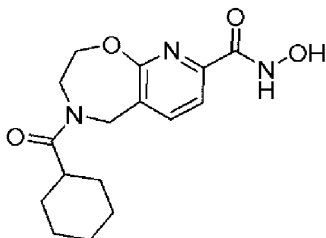
В запаянную пробирку вместимостью 20 мл помещали метил-6-хлор-5-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)пиколинат (1 г, 4,09 ммоль, 1 экв), K_2CO_3 (1,103 г, 7,98 ммоль, 2 экв), изопропанол (10 мл) и CuI (156 мг, 0,82 ммоль, 0,2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением титульного соединения в виде твердого зеленого вещества (148 мг, выход 14%). МС: (ES, m/z): 237 $[M+H]^+$.

Стадия 6. Изопропил-4-(циклогексанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 10 мл помещали изопропил-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (38 мг, 0,16 ммоль, 1 экв), циклогексанкарбонилхлорид (24,88 мг, 0,17 ммоль, 1,05 экв), CH_2Cl_2 (10 мл) и Et_3N (18 мг, 0,18 ммоль, 1,1 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (20 мг, выход 32%). МС: (ES, m/z): 347 $[M+H]^+$.

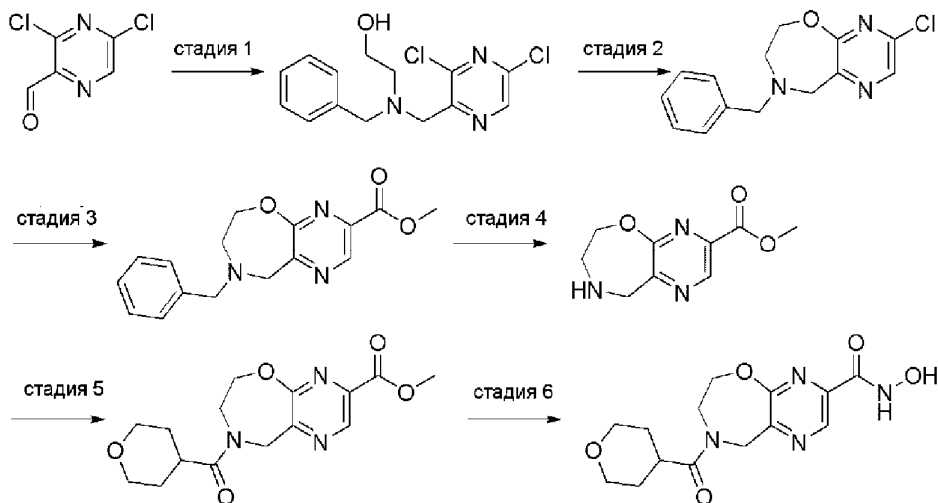
Стадия 7. 4-(Циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид



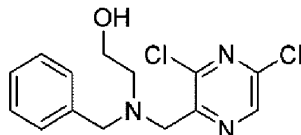
Во флакон вместимостью 8 мл помещали раствор изопропил-4-(циклогексанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксилата (18 мг, 0,05 ммоль, 1 экв) в ТГФ/MeOH (2 мл, 4:1), NH_2OH (50% в воде, 604 мг, 9,15 ммоль, 176 экв), вод. 1 н. NaOH (0,104 мл, 2 экв). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем охлаждали до 0°C и значение pH раствора доводили до 6 при помощи 6 н. HCl. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка HSS C18 OBD, 1,8 мкм, 2,1×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФУ; Подвижная фаза В: MeCN/0,05% ТФУ; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 95% В за 2 мин, удержание 0,6 мин; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого розового вещества (8 мг, выход 37%). 1H -ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm): 11,21 (s, 1H), 8,96-9,02 (br s, 1H), 8,03-8,05 (d, J=8 Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8 Гц, 1H), 7,60-7,66 (dd, $J_1=8$ Гц, $J_2=16$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,36-

4,39 (d, J=8 Гц, 2H), 3,84-3,94 (d, J=8 Гц, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 1,60-1,65 (m, 4H), 1,04-1,38 (m, 6H). МС: (ES, m/z): 320 [M+H]⁺.

Пример 60. Получение N-гидрокси-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид

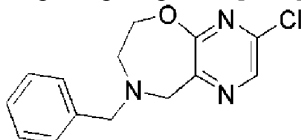


Стадия 1. 2-(Бензил((3,5-дихлорпиразин-2-ил)метил)амино)этан-1-ол



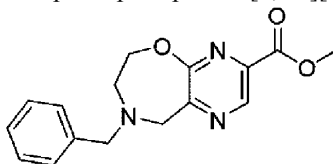
В круглодонную колбу вместимостью 500 мл помещали 3,5-дихлорпиразин-2-карбальдегид (8 г, 45,20 ммоль, 1 экв), 2-(бензиламино)этан-1-ол (6,85 г, 45,32 ммоль, 1 экв), уксусную кислоту (13 мл) и ТГФ (200 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К раствору добавляли триацетоксиборогидрид натрия (19,25 г, 2 экв) по порциям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 4:1) с получением титульного соединения в виде красного масла (6,71 г, выход 48%). МС: (ES, m/z): 312 [M+H]⁺.

Стадия 2. 8-Бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин



В круглодонную колбу вместимостью 250 мл помещали 2-(бензил((3,5-дихлорпиразин-2-ил)метил)амино)этан-1-ол (6,7 г, 21,46 ммоль, 1 экв) в ТГФ (200 мл). После этого добавляли t-BuOK (2,88 г, 1,2 экв) по порциям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C в ледяной ванне. Затем реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде коричневого масла (3,2 г, выход 54%). МС: (ES, m/z): 276 [M+H]⁺.

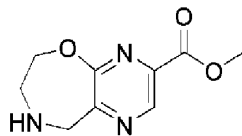
Стадия 3. Метил-8-бензил-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксилат



В реактор с баком высокого давления вместимостью 20 мл помещали 8-бензил-3-хлор-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин (2 г, 7,25 ммоль, 1 экв) в MeOH (10 мл), Et₃N (2,2 г, 21,74 ммоль, 3 экв) и Pd(dppf)Cl₂ (520 мг, 0,71 ммоль, 0,1 экв). В вышеуказанную смесь вводили СО (газ) (30 атм.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле

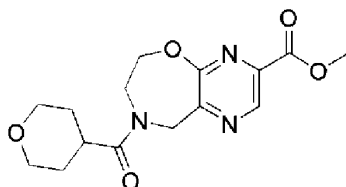
(EtOAc/петролейный эфир, 1:2) с получением титульного соединения в виде желтого масла (1,7 г, выход 78%). МС: (ES, m/z): 300 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксилат



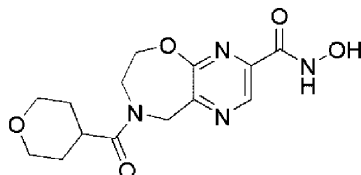
В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-8-бензил-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксилат (800 мг, 2,67 ммоль, 1 экв) в 1,2-дихлорэтаноле (30 мл). После этого медленно добавляли хлор(1-хлорэтокси)метанон (800 мг, 5,60 ммоль, 2,09 экв) при 0°C в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 80°C на масляной бане. Смесь концентрировали под вакуумом. Затем к раствору добавляли MeOH (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C на масляной бане. Твердые вещества собирали путем фильтрации. Неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации из MeOH с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (500 мг, выход 89%). МС: (ES, m/z): 210 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксилат



Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксилат (100 мг, 0,48 ммоль, 1 экв), Et₃N (144,8 мг, 1,43 ммоль, 2,98 экв), CH₂Cl₂ (2 мл). К раствору по каплям добавляли оксан-4-карбонилхлорид (141,6 мг) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1:3) с получением титульного соединения в виде твердого зеленого вещества (80 мг, выход 52%). МС: (ES, m/z): 322 [M+H]⁺.

Стадия 6. N-Гидрокси-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид

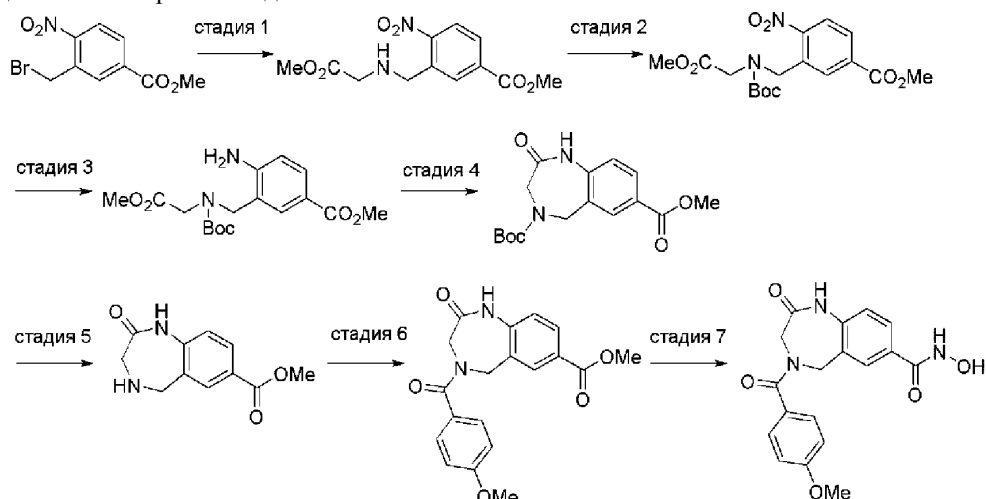


Во флакон вместимостью 8 мл помещали метил-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксилат (80 мг, 0,25 ммоль, 1 экв), ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл), NH₂OH (50% в воде, 1,97 г, 29,85 ммоль, 120 экв), вод. 1 н. NaOH (0,50 мл, 0,50 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора довели до 6 при помощи 6 н. HCl при 0°C. Неочищенный продукт очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: от 5% В до 20% В за 7 мин.; Детектор, УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (34 мг, выход 38%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,45 (br s, 1H), 9,19 (br s, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,63-4,57 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 2,99-2,82 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 3H), 1,28-1,25 (m, 1H). МС: (ES, m/z): 323 [M+H]⁺.

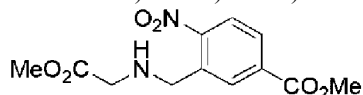
Таблица 33. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 60.

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 321 [M+H] ⁺	11,52 (br s, 1H), 8,71-8,67 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,63-4,56 (m, 2H), 3,99-3,89 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 4H), 1,35-1,11 (m, 6H)

Пример 61. Получение N-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксамида

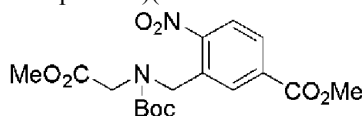


Стадия 1. Метил-3-(((2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)-4-нитробензоат



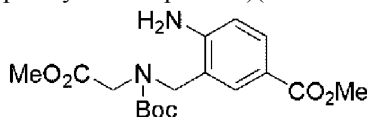
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-аминоацетат (12 г, 135 ммоль, 1,5 экв), метил-3-(бромметил)-4-нитробензоат (12 г, 26 ммоль, 1 экв), DIEA (32 мл, 3 экв) и ДМФА (120 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3×100 мл), и объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл). Органическую смесь высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент от 1:10 до 1:1 EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения в виде твердого желтого вещества (4,9 г, выход 66%). МС: (ES, m/z): 283 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил-3-(((трет-бутоксикарбонил)(2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)-4-нитробензоат



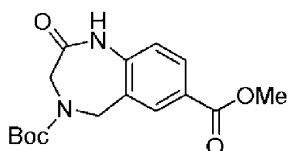
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-3-(((2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)-4-нитробензоат (4,7 г, 16,8 ммоль, 1 экв), CH₂Cl₂ (100 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (4,4 г, 20,2 ммоль, 1,2 экв) и 4-диметиламинопиридин (82 мг, 0,67 ммоль, 0,04 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент от 1:10 до 1:1 EtOAc/петролейный эфир) с получением титульного соединения в виде желтого масла (2,8 г, выход 44%). МС: (ES, m/z): 283 [M-Boc+H]⁺.

Стадия 3. Метил-4-амино-3-(((трет-бутоксикарбонил)(2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)бензоат



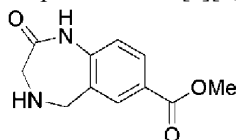
В круглодонную колбу вместимостью 100 мл помещали метил-3-(((трет-бутоксикарбонил)(2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)-4-нитробензоат (2,8 г, 7,3 ммоль, 1 экв), MeOH (30 мл) и палладиевый катализатор на углеродном носителе (280 мг). Полученный раствор перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре под давлением H₂. Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения в виде коричневого масла (1,9 г, выход 74%). МС: (ES, m/z): 253 [M-Boc+H]⁺.

Стадия 4. 4-(трет-Бутил)-7-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]diazепин-4,7-дикарбоксилат



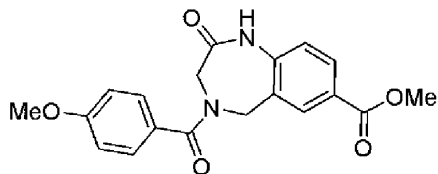
В круглодонную колбу вместимостью 250 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали метил-4-амино-3-(((трет-бутоксикарбонил)(2-метокси-2-оксоэтил)амино)метил)бензоат (1,9 г, 7,5 ммоль, 1 экв), ТГФ (100 мл) и гидрид натрия (239 мг, 10 ммоль, 1,3 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из диэтилового эфира с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (0,5 г, выход 21%). ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 10,34-10,41 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 4,27-4,53 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,20 (s, 6H).

Стадия 5. Метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксилат



В круглодонную колбу вместимостью 500 мл, продуваемую и содержащуюся в инертной атмосфере азота, помещали 4-(трет-бутил)-7-метил-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4H-бензо[e][1,4]дiazепин-4,7-дикарбоксилат (12 г, 37 ммоль, 1 экв) и 4 н. HCl в диоксане (360 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и промывали диэтиловым эфиром (300 мл) с получением титульного соединения в форме соли HCl в виде твердого белого вещества (9,5 г, выход 99%). МС: (ES, m/z): 221 [M+H]⁺.

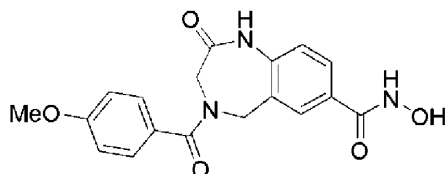
Стадия 6. Метил-4-(4-метоксибензоил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксилат.



К раствору 4-метоксибензойной кислоты (20 мг, 0,136 ммоль, 1 экв) в 1,2-дихлорэтane (1,4 мл) добавляли DMC (27,7 мг, 0,164 ммоль, 1,2 экв), DIEA (60 мкл, 0,341 ммоль, 2,5 экв) и гидроксид метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксилата (35 мг, 0,136 ммоль, 1 экв).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ночи. Реакционную смесь разделяли между CH₂Cl₂ и водой. Слои разделяли. Органический слой промывали соевым раствором, и высушивали над безводным Na₂SO₄. Раствор фильтровали и концентрировали. Указанное неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле (Градиент 20-80% EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (29,7 мг, выход 62%). МС: (ES, m/z): 355 [M+H]⁺.

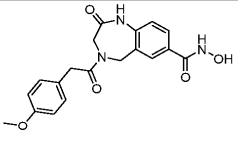
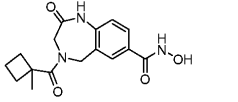
Стадия 7. N-Гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксамид



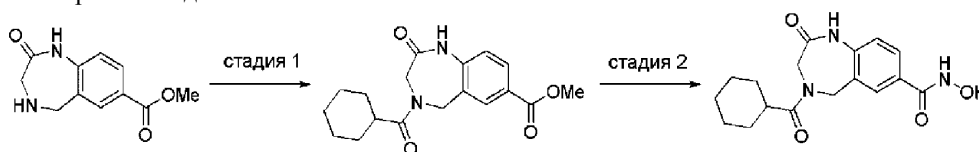
К раствору метил-4-(4-метоксибензоил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксилата (29 мг, 0,082 ммоль, 1 экв.) в MeOH/ТГФ (1:4, 1,6 мл) добавляли NH₂OH (50% в H₂O, 200 мкл, 3,27 ммоль, 40 экв) и вод. 2 н. NaOH (82 мкл, 0,164 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре ночи. Добавляли еще NH₂OH (50% в H₂O, 90 мкл) и вод. 2 н. NaOH (90 мкл), и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 дней. Реакционную смесь подкисляли при помощи 2 н. HCl. Смесь концентрировали, и осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка XBridge RP C18 OBD, 5 мкм, 19×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% Муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN/0,1% Муравьиная кислота; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 5% В до 70% В за 7 мин; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества (4,9 мг, выход 17%). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,10 (br s, 1H), 10,40 (br s, 1H), 9,02 (br s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 7,31 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,11 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,95 (br d, J=8,8 Гц,

2H), 4,65 (s, 2H), 4,28 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H). МС: (ES, m/z): 356 [M+H]⁺.

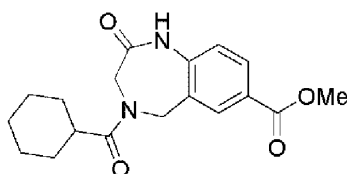
Таблица 34. Следующее соединение получали согласно способу, описанному в примере 61

Структура	Обнаруж. M+H	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 370 [M+H] ⁺	11,15 (br s, 1H), 10,26 (br s, 1H), 9 (br s, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 1H), 6,94-7,14 (m, 3H), 6,72-6,79 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 2H)
	(ES, m/z): 318 [M+H] ⁺	

Пример 62. Получение 4-Циклогексанкарбонил-N-гидрокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид

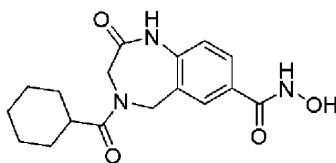


Стадия 1. Метил-4-(циклогексанкарбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-7-карбоксилат



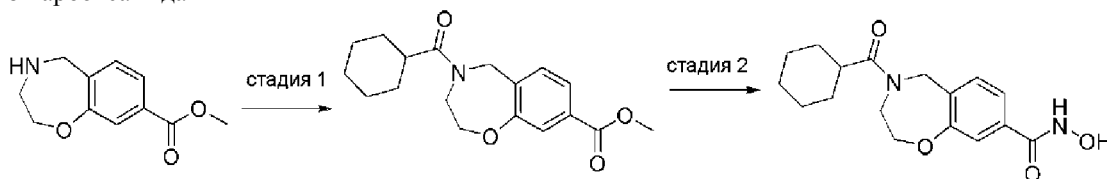
К раствору метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-7-карбоксилата (62,5 мг, 0,284 ммоль, 1 экв) в ДМФА (1,5 мл) добавляли циклогексанкарбоновую кислоту (38,2 мг, 0,298 ммоль, 1,05 экв), DIEA (149 мкл, 0,851 ммоль, 3 экв) и HBTU (124 мг, 0,326 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и образовавшийся осадок собирали путем фильтрации с получением титльного соединения (94 мг), которое использовали без дальнейшей очистки. МС: (ES, m/z): 331 [M+H]⁺.

Стадия 2. 4-Циклогексанкарбонил-N-гидрокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1,4-бензодиазепин-7-карбоксамид

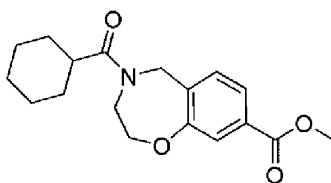


К раствору метил-4-(циклогексанкарбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]диазепин-7-карбоксилата (94 мг, 0,285 ммоль) в MeOH (750 мкл) и ТГФ (3 мл) добавляли NH₂OH (50% в H₂O, 1,48 мл, 24,2 ммоль, 85 экв) и вод. 2 н. NaOH (285 мкл, 0,569 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и напрямую очищали при помощи преп-ВЭЖХ (Колонка XBridge RP C18 OBD, 5мкм, 19×50 мм; Подвижная фаза А: Вода/0,1% Муравьиная кислота; Подвижная фаза В: MeCN/0,1% Муравьиная кислота; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 2% В до 50% В за 7 мин.; Детектор: УФ 254, 220 нм) с получением титльного соединения (1,7 мг, выход 2% за 2 стадии). МС: (ES, m/z): 332 [M+H]⁺.

Пример 63. Получение 4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

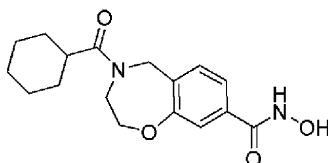


Стадия 1. Метил-4-(циклогексанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат



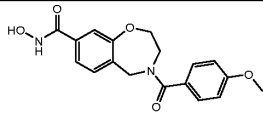
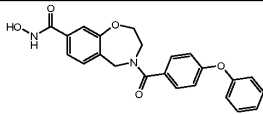
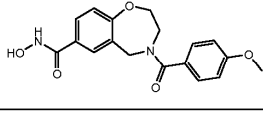
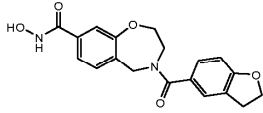
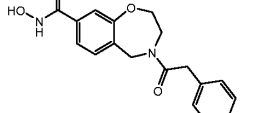
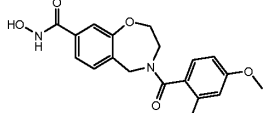
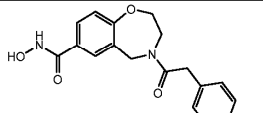
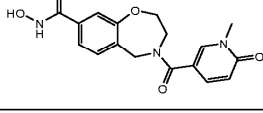
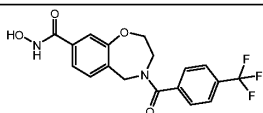
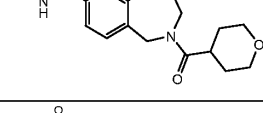
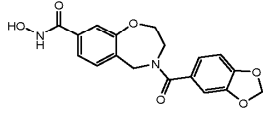
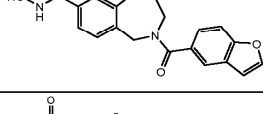
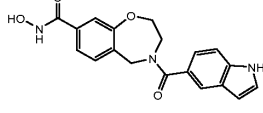
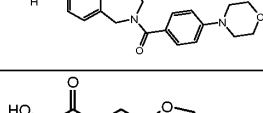
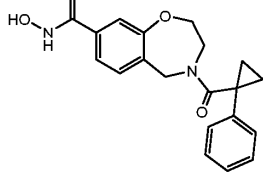
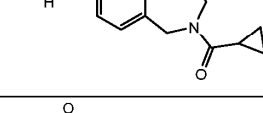
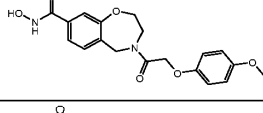
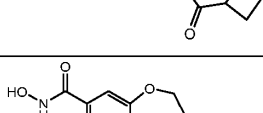
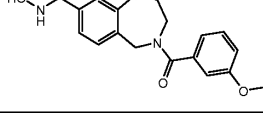
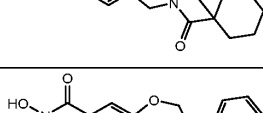
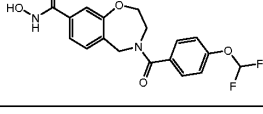
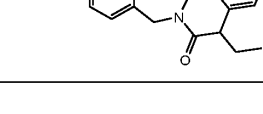
В реакционный флакон вместимостью 2 мл помещали метил-2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилат (0.2 М в 1,2-дихлорэтано, 150 мкл, 30 мкмоль) и циклогексанкарбоную кислоту (0.2 М в N,N-диметилацетамиде/10% Et₃N, 165 мкл, 33 мкмоль). Раствор DMS (0.2 М в 1,2-дихлорэтано, 165 мкл, 33 мкмоль) добавляли и флакон запечатывали и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором (500 мкл) и экстрагировали EtOAc (2×600 мкл). Объединенные органические слои выпаривали досуха под пониженным давлением.

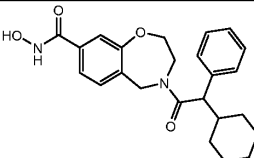
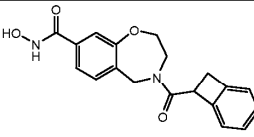
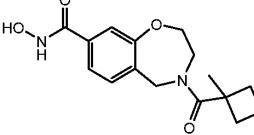
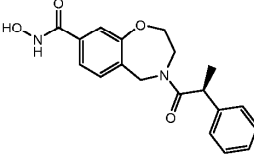
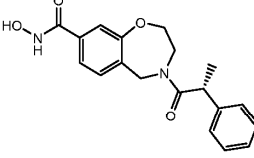
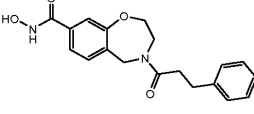
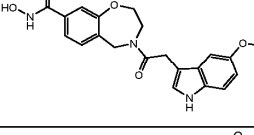
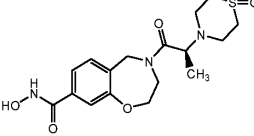
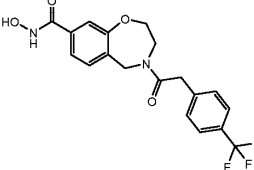
Стадия 2. 4-(Циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид

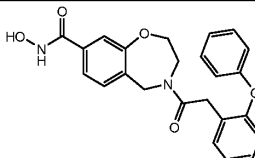
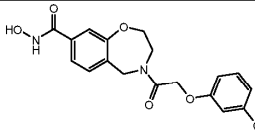
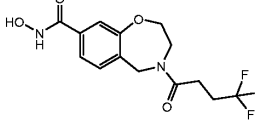
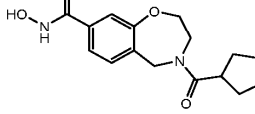
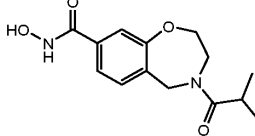
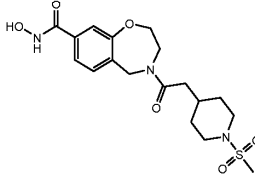
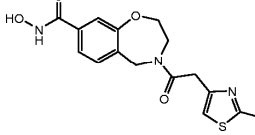
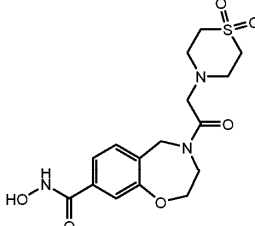
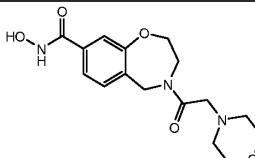


Смешанный растворитель ТГФ/MeOH (3:1, 180 мкл) добавляли во флакон с метил-4-(цикло-гексанкарбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксилатом, и его встряхивали при 50°C в течение 15 мин для растворения осадка. Добавляли NH₂OH (50% в воде, 125 мкл) и затем вод. 1 н. NaOH (85 мкл) и флакон запечатывали и встряхивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали под пониженным давлением и осадок растворяли в ДМСО (500мкл), затем очищали при помощи ВЭЖХ с получением титульного соединения (1,9 мг, выход 30%). МС: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

Таблица-35. Следующие соединения были получены при помощи метода параллельного синтеза из примера 63.

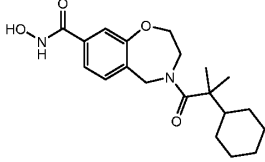
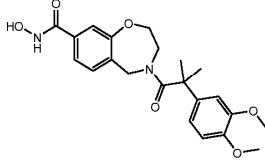
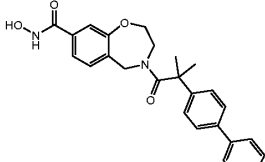
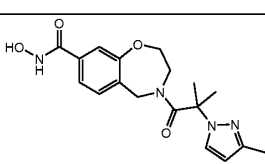
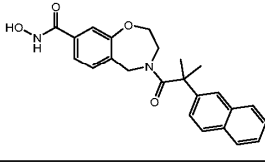
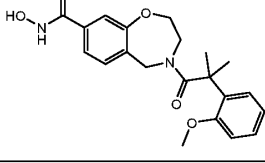
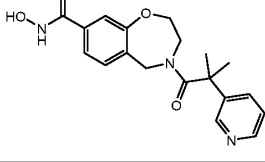
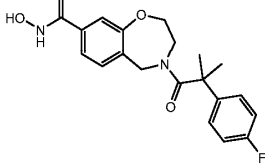
Структура	Обнаруж. M+H (ES)	Структура	Обнаруж. M+H (ES)
	343		405
	343		355
	357		373
	357		344
	381		321
	357		353
	352		398
	353		277
	373		291
	343		333
	379		355

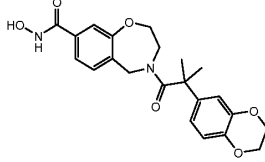
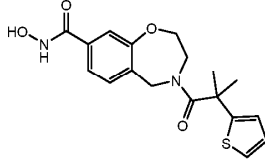
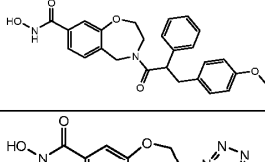
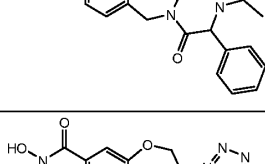
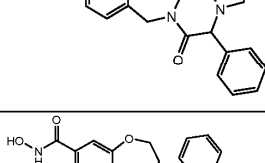
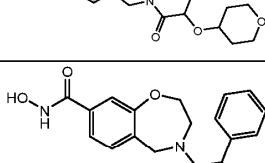
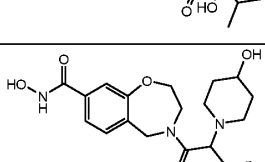
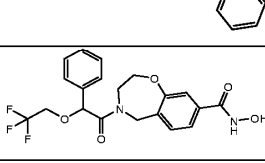
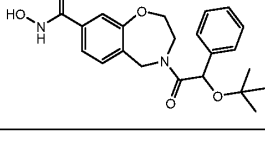
	409
	339
	305
	341
	341
	341
	396
	398
	395

	419
	377
	333
	305
	279
	412
	348
	384
	336

	357
	359
	353
	355
	357
	362
	370
	353
	412
	323
	355

	358
	305
	327
	291
	281
	293
	295
	411
	385
	379

	361
	415
	431
	359
	405
	385
	356
	373

	413
	361
	447
	409
	395
	427
	385
	426
	425
	399

	393
	371
	419
	424
	355
	427
	369
	349
	321

	354
	397
	342
	386
	341
	291
	335
	357
	321

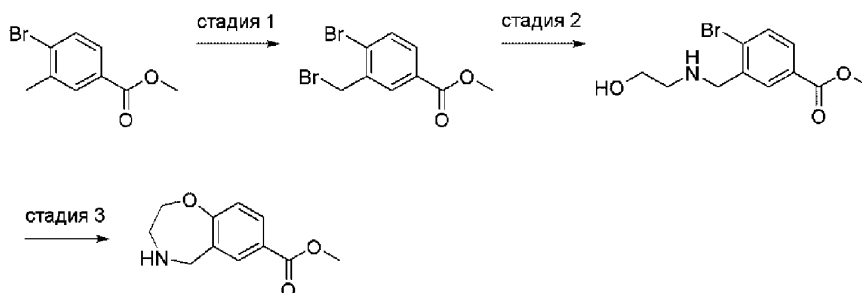
	355
	348
	319
	421
	421
	307
	421
	367

	367
	321
	417
	371
	387
	383
	387

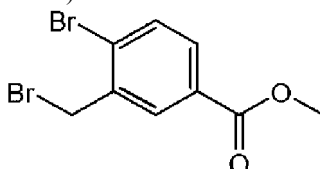
	387
	383
	354
	355
	369
	357
	359
	293
	337

	307
	333
	309
	345
	279
	291
	319
	293
	323
	323

Пример 64. Получение метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксилата

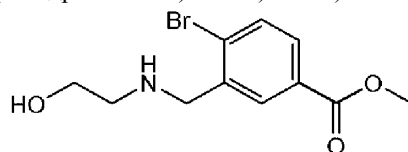


Стадия 1. Метил-4-бром-3-(бромметил)бензоат



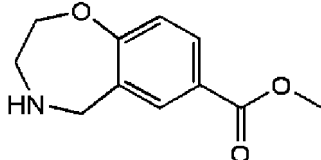
Метил-4-бром-3-метилбензоат (11,4 г, 0,05 моль) добавляли к четыреххлористому углероду (80 мл) в круглодонной трехгорлой колбе вместимостью 250 мл. К полученному раствору последовательно и в единых порциях добавляли N-бромсукцинимид (9,3 г, 0,053 моль) и дибензоилпероксид (0,6 г, 5 моль%). Затем полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до температуры воздуха реакционную смесь фильтровали, и фильтровальный осадок промывали несколькими порциями четыреххлористого углерода. Фильтрат затем удаляли под пониженным давлением, и полученное полутвердое вещество разделяли между EtOAc и водным $1/2$ насыщенным раствором карбоната натрия. Органический слой промывали водой и соевым раствором и затем высушивали над сульфатом магния. Раствор фильтровали, и растворитель удаляли под пониженным давлением с получением 15,5 г грязно-белого твердого вещества, которое очищали при помощи хроматографии на силикагеле (от 0% до 6% EtOAc/гексаны) с получением титульного соединения (9,5 г, выход 61%).

Стадия 2. Метил-4-бром-3-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензоат



Этаноламин (7,7 мл, 0,125 моль) добавляли к ацетонитрилу (80 мл) в трехгорлой круглодонной колбе вместимостью 500 мл. К полученному прозрачному раствору добавляли порошок карбоната калия (3,5 г, 0,025 моль) одной порцией, промывая дополнительным количеством ацетонитрила (10 мл). Полученную суспензию охлаждали в бане с ацетоном и льдом. При помощи ультразвуковой ванны метил-4-бром-3-(бромметил)бензоат (7,7 г, 0,025 моль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и переносили в дополнительную воронку. Указанный раствор в течение 1 ч добавляли в суспензию при перемешивании, сохраняя температуру ниже 0°C в течение всего процесса. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре льда, после чего оставляли для нагревания до 10°C. Всю реакционную смесь выпаривали, и полученный осадок разделяли между EtOAc и водой. Органический слой трижды промывали водой и затем один раз соевым раствором. После высушивания над сульфатом магния и фильтрования растворитель удаляли под пониженным давлением с получением прозрачного масла, которое затвердевало после оттаивания. Его помещали под высоким вакуумом с получением титульного соединения (5,8 г, выход 80%), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксилат



Метил-4-бром-3-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)бензоат (1,0 г, 0,0035 моль), карбонат калия (1,0 г, 0,007 моль) и йодид меди (I) (0,13 г, 20 моль %) помещали в трубку для микроволнового реактора вместимостью 80 мл вместе с магнитной мешалкой. Добавляли ранее дегазированный 2-пропанол (25 мл), и полученную суспензию нагревали при 125°C в течение 2,5 ч. Этот процесс повторяли еще два раза. Три реакционные смеси объединяли, суспензию фильтровали, и фильтровальный осадок промывали дополнительным 2-пропанолом. Фильтрат предварительно абсорбировали напрямую в силикагель, который потом очищали при помощи хроматографии на силикагеле (от 0% до 10% EtOH+5% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с

получением зеленоватого масла (1,4 г). Это вещество дополнительно очищали при помощи хроматографии на силикагеле (от 60% до 100% EtOAc+5% Et₃N/гексаны) с получением титульного соединения в виде янтарно-желтого масла (1,0 г, выход 46%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ (ppm): 7,81-7,87 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 1H), 4,05-4,11 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 2H). МС: (APCI, m/z): 208 [M+H]⁺.

Пример 65. Анализ гистодацетилазы in vitro

Ферментный анализ HDAC6 проводили с использованием метода сдвига электрофоретической подвижности. Полноразмерный рекомбинантный белок HDAC6 человека экспрессировали в системе бакуловируса и очищали при помощи аффинной хроматографии. Ферментные реакции собирали в 384-луночных планшетах в общем объеме 25 мкл в реакционном буфере, состоящем из 100 мм HEPES, pH 7,5, 25 мм KCl, 0,1% альбумина бычьей сыворотки, 0,01% Triton X-100, 1% ДМСО (из соединений) 2 мкм флуоресцентно-меченого белкового субстрата и фермента. Фермент добавляли в конечной концентрации 1 нм. Использовали белковый субстрат RHKK(Ас)-NH₂. Соединения тестировали при 12 концентрациях, разделенными 3-кратными интервалами разбавления. Образцы с отрицательным контролем (0% ингибирования в отсутствие ингибитора) и образцы с положительным контролем (100% ингибирование) собирали в четырех повторностях в каждом аналитическом планшете. Реакционные смеси инкубировали при 25°C и гасили путем добавления 45 мкл стоп-буфера (100 мм HEPES, pH 7,5, 0,01% Triton X-100, 0,05% SDS).

Аналитические планшеты с остановленными реакциями анализировали на инструменте для микро-флюидного электрофореза LabChip® 3000 (Perkin Elmer/Caliper Life Sciences). Измеряли интенсивность флуоресценции электрофоретически отделенного деацетилированного продукта и субстратного белка. Активность в каждом образце определяли как результат соотношения сумм (PSR): P/(S+P), где P является пиковой высотой белкового продукта и S является пиковой высотой белкового субстрата. Процент ингибирования (P_{inh}) определяют с использованием следующего уравнения:

$$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) \times 100,$$

где PSR_{inh} является соотношением сумм продуктов в присутствии ингибитора, PSR_{0%} является средним соотношением сумм продуктов в отсутствие ингибитора и PSR_{100%} является средним соотношением сумм продуктов в контрольных образцах со 100% ингибированием. Значения IC₅₀ ингибиторов определяли путем совмещения кривых % ингибирования с 4-параметрической моделью доза-ответ с использованием программного обеспечения XLfit 4.

Как изложено ниже в табл. 36, значения IC₅₀ определены таким образом: IC₅₀ ≤ 0,1 мкм (+++); IC₅₀ > 0,1 мкм и ≤ 0,5 мкм (++); IC₅₀ > 0,5 мкм (+).

Таблица 36. Значения ингибирующей концентрации (IC₅₀) для примеров соединений в отношении HDAC6.

Название по IUPAC, созданное при помощи ChemDraw	Диапазон активности
4-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2,6-диметилбензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(3-метокси-2,2-диметилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(3-(пропиламино)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(3-(диметиламино)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
трет-бутил-7-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат	++

трет-бутил-7-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат 5,5-диоксид	++
(S)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-бензоил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-пивалоил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-ацетил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-формил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
трет-бутил-3-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат	++
N-гидрокси-4-(8-азаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
трет-бутил-8-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат	+++
N-гидрокси-4-(2-азаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
трет-бутил-6-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2-азаспиро[4,4]нонан-2-карбоксилат	++
N-гидрокси-4-(2-азаспиро[4,4]нонан-6-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(3Н-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++

трет-бутил-2-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат	++
N-гидрокси-4-(2Н-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	++
трет-бутил-3-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат	++
4-(2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	++
трет-бутил-9-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат	++
трет-бутил-2-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат	++
N-гидрокси-4-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+++
N-гидрокси-4-(5-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+
N-гидрокси-4-(5-азаспиро[2.4]гептан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+
N-гидрокси-4-(6-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	++
трет-бутил-1-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат	++
(R)-N-гидрокси-2-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+++
(R)-4-формил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+++
(R)-4-ацетил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+
(S)-4-ацетил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	+
(S)-N-гидрокси-2-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамида	++

(S)-4-формил-N-гидрокси-2-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-3,3-диметил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
4-ацетил-N-гидрокси-3,3-диметил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-4-ацетил-N-гидрокси-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-4-ацетил-N-гидрокси-3-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-4-формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-3-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-4-ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(1-метоксициклопентан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(1-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(3-метилоксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(1,1-диоксидотиетан-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

(S)-N-гидрокси-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(2-метокси-2-метилпропаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(1-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-(2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-формил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-ацетил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-(1-ацетилпирролидин-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-5-метил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамид	+
4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++

N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифенил)ацетил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксамид	+
4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксамид	+
4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(4-(трифторметил)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1H-индол-5-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-фенилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифенокси)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(4-(дифторметокси)бензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(4-феноксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2,4-диметоксибензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++

N-гидрокси-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(бензофуран-5-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(4-морфолинобензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(циклопропанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(циклобутанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-метилциклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-циклогексил-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
4-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-4-(2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
4-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)пропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(2-феноксифенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+

4-(2-(3-хлорфенокси)ацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(4,4,4-трифторбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(циклопентанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-изобутирил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(2-метилтиазол-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)ацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-морфолиноацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-метокси-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-(4-фторфенил)пропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(3-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-феноксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(1-ацетилпиперидин-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-феноксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-фенилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-(2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-изобутоксияцетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+

4-(4,4-дифторциклогексан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(N-метил-N-(метилсульфонил)глицил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-4-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-циклопропилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(3-гидроксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(3-метоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(2-циклогексил-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-метил-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-метил-2-(нафталин-2-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++

4-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-метил-2-(тиофен-2-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-(5-метил-1H-тетразол-1-ил)-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(1H-тетразол-1-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-гидрокси-3-метил-2-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
N-гидрокси-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(2-(трет-бутокси)-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(1H-пиразол-1-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-метокси-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-фенокси-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-(2-оксопиперидин-1-ил)-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-метил-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-(4-изобутоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

N-гидрокси-4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(4-фенилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(4-метокси-2-(пиридин-2-ил)бутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(3,3-дифторциклопентан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-(1H-имидазол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(2-метил-3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-ацетилпирролидин-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(1-метилциклопентан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(2-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

N-гидрокси-4-(1-фенилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-бензилциклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-метоксициклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(фенилсульфонил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-(4-фторфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-(4-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(4-метоксифенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-(3-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(1-(2-хлорфенил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(3-метоксифенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(пиразин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-феноксциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(1-((1H-пиразол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-(тиофен-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(3-метилоксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид	++

8- (циклогексанкарбонил) -N-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидропиразино[2,3-f][1,4]оксазепин-3-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-2-изопропил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-2-изопропил-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-4-формил-N-гидрокси-2-изопропил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-2- (метоксиметил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-2- (метоксиметил) -4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-4-формил-N-гидрокси-2- (метоксиметил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-2- (метоксиметил) -4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-N-гидрокси-2- (метоксиметил) -4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-формил-N-гидрокси-2- (метоксиметил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-2-фенил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(R)-4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-2-фенил-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4- (1-метилциклобутан-1-карбонил) -2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-4- (тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил) -3- (трифторметил) -2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-	+++

карбоксамид	
(R)-N-гидрокси-4-(оксетан-3-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-4,5-дигидро-2H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксамид	+++
(S)-3-этил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-((1s,4R)-4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-((1r,4S)-4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(1-формилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(3-этилоксетан-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(3-(4-фторфенокси)пропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1s,4R)-4-(трифторметокси)циклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1r,4S)-4-(трифторметокси)циклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-((1s,3R)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-((1r,3S)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(3-(бензилокси)циклобутан-1-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(3-метоксипропаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(4-фторбензоил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(циклопропанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(циклобутанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(циклопентанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-изобутирил-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(3-метокси-3-метилбутаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

(3S)-N-гидрокси-3-метил-4-(оксепан-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(3S)-N-гидрокси-4-(2-изопропилтетрагидрофуран-3-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-(5,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-метилтетрагидрофуран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-((2R)-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(3S)-4-((2S)-7-оксабицикло[2,2,1]гептан-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(S)-N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1r,3S)-3-феноксициклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1s,3R)-3-феноксициклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((2R,3S)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(3-(2,2,2-трифторэтокси)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

(S)-N-гидрокси-4-((2S,4S)-2-изопропилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-бензоил-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(3-(4-фторфенил)-2,2-диметилпропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(R)-N-гидрокси-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-N-гидрокси-3-(метоксиметил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-метоксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(3-этилоксетан-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(1-метил-1H-индол-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
4-(2-(3,5-бис(трифторметил)фенил)ацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
4-(3,5-бис(трифторметил)бензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
N-гидрокси-4-(1-метил-1H-пиразол-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

N-гидрокси-4-(2-мезитилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N8-гидрокси-N2,N2-диметил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-2,8-дикарбоксамид	++
(R)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(R)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-N-гидрокси-5-изопропил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(R)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(R)-N-гидрокси-5-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(3-метилоксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(оксетан-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++

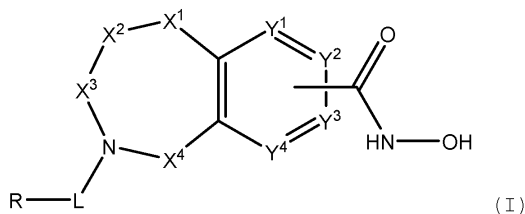
(S)-N-гидрокси-4-((1s,4R)-4-метоксициклогексан-1-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-((1r,4S)-4-метоксициклогексан-1-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-5-метил-4-((S)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-5-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(2R,5R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	++
(2S,5S)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-4-(1H-бензо[d]имидазоле-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
карбоксамид	
N-гидрокси-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-7-карбоксамид	++
(S)-3-бензил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+++
N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид	+

Эквиваленты

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано вместе с конкретными вариантами реализации, изложенными выше, их многочисленные альтернативы, модификации и вариации будут очевидны средним специалистам в данной области. Предполагается, что все такие альтернативы, модификации и вариации входят в сущность и объем настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^1 представляет собой O;

каждый X^2 и X^4 независимо представляет собой CR^1R^2 ;

X^3 представляет собой CR^1R^2 ;

Y^1 и Y^4 не связаны с $-C(O)NHOH$ и каждый независимо представляет собой N или CR^1 ;

каждый Y^2 и Y^3 независимо представляет собой N или CR^1 , когда не связан с $-C(O)NHOH$, и Y^2 и Y^3 представляют собой C, когда связаны с $-C(O)NHOH$;

L представляет собой $-C(O)-$, $-C(O)(CR^1R^2)_m-$ или $-C(O)(CR^1R^2)_mO-$, где L связан с атомом азота кольца через карбонильную группу;

R независимо представляет собой -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, 3-12 членный спирогетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_6-C_{10} -арил и 5-24-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый алкил, циклоалкил, гетероцикл, спирогетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более -OH, галогеном, оксо, $-R^1$, $-R^2$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2R^1$, $-C(O)R^1$, $-CO_2R^1$, $-NR^3S(O)_2R^1$, 3-24-членным гетероциклом, содержащим 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_6-C_{10} -арилом или 5-24-членным гетероарилом, содержащим 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, при условии, что R не связан с L через атом азота;

R^1 и R^2 , независимо в каждом случае, представляют собой -H, $-C_1-C_6$ -алкил, $-C_3-C_8$ -циклоалкил, C_6-C_{10} -арил, 5-24-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O или -OH, где каждый алкил, циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, оксо, $-OR^3$, и NR^3R^4 ;

или R^1 и R^2 , когда находятся на смежных атомах, могут объединяться с образованием 3-24-членного гетероцикла, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, C_3-C_8 -циклоалкила или C_6-C_{10} -арила;

или R^1 и R^2 , когда находятся на несмежных атомах, могут объединяться с образованием мостикового 3-24-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O;

R^1 и R^2 , независимо в каждом случае, представляют собой -H, $-C_1-C_6$ -алкил или 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, где каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или более галогеном, $-OR^3$ или C_6-C_{10} -арилом;

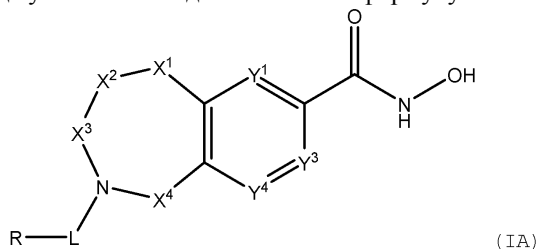
или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены, с образованием C_3-C_{12} -спироцикла;

R^3 и R^4 , независимо в каждом случае, представляют собой -H, $-C_1-C_6$ -алкил или C_6-C_{10} -арил, где каждый алкил или арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и C_6-C_{10} -арила; и

каждый m независимо и в каждом случае представляет собой 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где X^4 представляет собой CH_2 .

3. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу IA:



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, где X^4 представляет собой CH_2 .

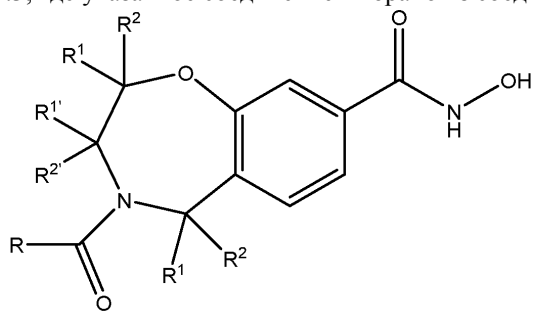
5. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой -H или $-C_1-C_6$ -алкил.

6. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой -H или $-C_1-C_6$ -алкил; и R^2 представляет собой -H, 3-24-членный гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S и

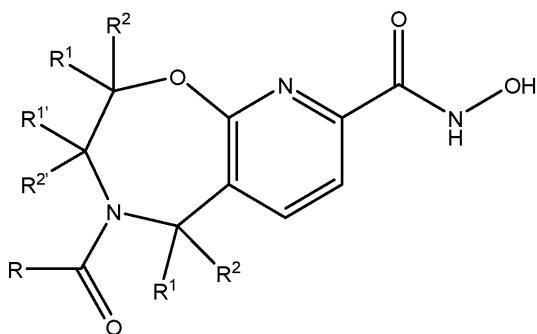
О, или $-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, C_6-C_{10} -арила и $-OR^3$.

7. Соединение по п.1, где X^2 представляет собой CR^1R^2 ; R^1 представляет собой $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил; и R^2 представляет собой $-H$, $-C_6-C_{10}$ -арил или $-C_1-C_6$ -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из оксо-, $-OR^3$ и $-NR^3R^4$.

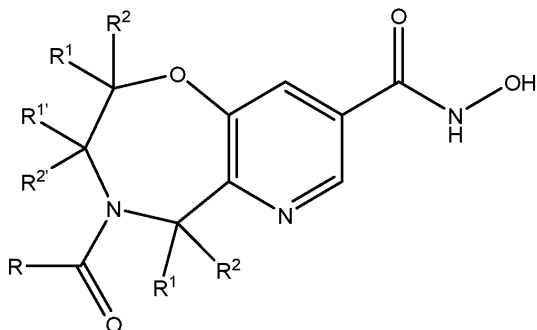
8. Соединение по п.3, где указанное соединение выбрано из соединений формулы IA-1 - IA-7:



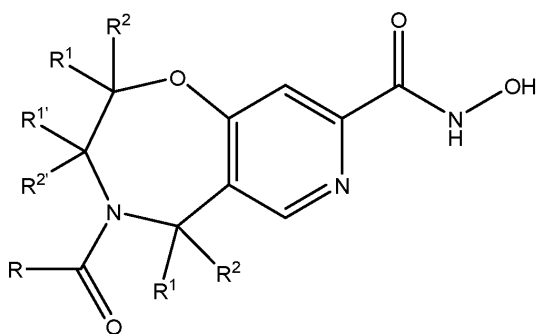
(IA-1) .



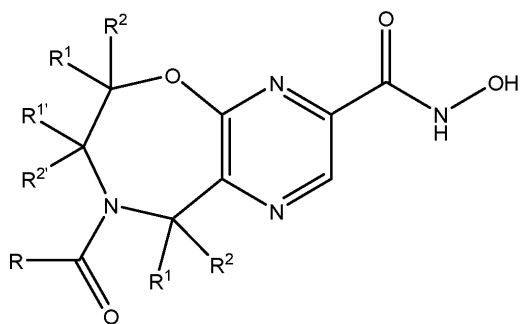
(IA-2) .



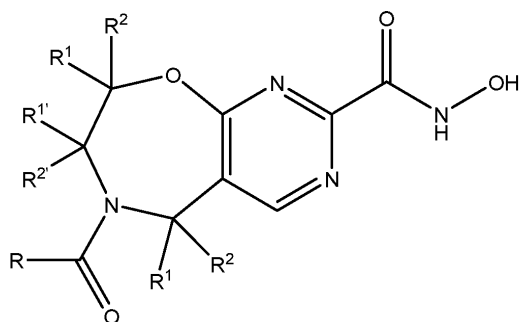
(IA-3) .



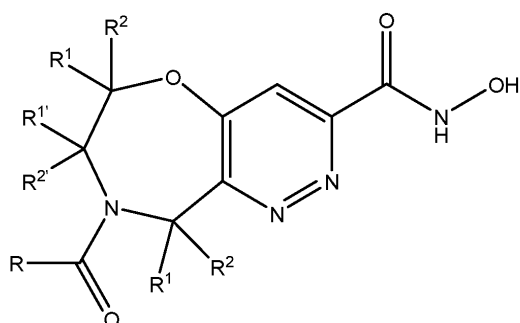
(IA-4) .



(IA-5) .

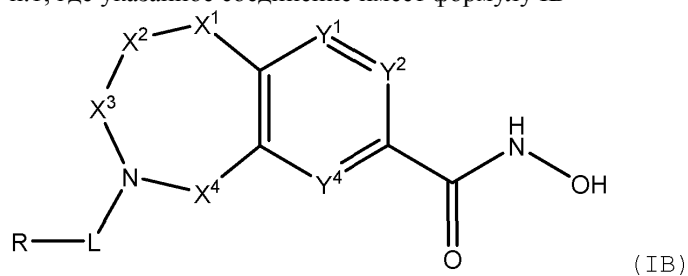


(IA-6) и



(IA-7) .

9. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу IB

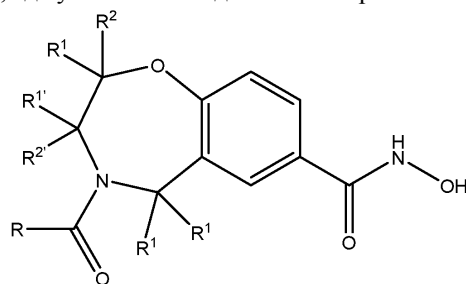


(IB)

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, где X⁴ представляет собой СН.

11. Соединение по п.9, где указанное соединение выбрано из соединений формулы IB-1



(IB-1) .

12. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

4-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]окса-зепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(2-метил-2-(пиридин-2-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2,6-диметилбензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(3-метокси-2,2-диметилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(3-(пропиламино)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(3-(диметиламино)бензо[b]тиофен-2-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-7-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат;
 трет-бутил-7-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат 5,5-диоксид;
 (S)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-бензоил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-пивалоил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-ацетил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-формил-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-3-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат;
 N-гидрокси-4-(8-азаспиро[4.5]декан-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-8-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2-азаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат;
 N-гидрокси-4-(2-азаспиро[4.5]декан-8-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-6-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат;
 N-гидрокси-4-(2-азаспиро[4.4]нонан-6-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(3H-спиро[изобензофуран-1,4'-пиперидин]-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-2-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат;
 N-гидрокси-4-(2H-спиро[бензофуран-3,4'-пиперидин]-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-3-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат;
 4-(2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-пиперидин]-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-9-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат;
 трет-бутил-2-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат;
 N-гидрокси-4-(3-азаспиро[5.5]ундекан-9-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(5-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(5-азаспиро[2.4]гептан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(6-азаспиро[2.5]октан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 трет-бутил-1-(8-(гидроксикарбамоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-4-карбонил)-6-

(S)-N-гидрокси-5-метил-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксами́д;
 (R)-N-гидрокси-5-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксами́д;
 (S)-N-гидрокси-5-метил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксами́д;
 4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидропиридо[3,2-f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(4-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-7-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(4-(трифторметил)бензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(1Н-индол-5-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(1-фенилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(4-метоксифеноксид)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(3-метоксибензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(4-(дифторметокси)бензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(4-феноксидбензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(2,3-дигидробензофуран-5-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(2,4-диметоксибензоил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(бензофуран-5-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(4-морфолинобензоил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(циклопропанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(циклобутанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(1-метилциклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(2-циклогексил-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-7-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(1-метилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 (S)-N-гидрокси-4-(2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 (R)-N-гидрокси-4-(2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(5-метокси-1Н-индол-3-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(2-(1,1-диоксидиоморфолино)пропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(4-(трифторметил)фенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(2-феноксифенил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(2-(3-хлорфеноксид)ацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(4,4,4-трифторбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 4-(циклопентанкарбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-изобутирил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;
 N-гидрокси-4-(2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксами́д;

N-гидрокси-4-(2-(2-метилтиазол-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)ацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-морфолиноацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метокси-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-(4-фторфенил)пропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2,3-дигидро-1H-инден-2-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(3-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-феноксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(1-ацетилпиперидин-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-феноксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-фенилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-изобутоксияцетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(4,4-дифторциклогексан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(N-метил-N-(метилсульфонил)глицил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(2,2-диметилциклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(3,3-дифторциклобутан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-циклопропилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(3-гидроксипропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(3-метоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-(4-хлор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-циклогексил-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-2-(нафталин-2-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(2-метоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 4-(2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилпропаноил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-2-(тиофен-2-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(3-(4-метоксифенил)-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

N-гидрокси-4-(2-(5-метил-1Н-тетразол-1-ил)-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]окса-
 зепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(1Н-тетразол-1-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-фенил-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробен-
 зо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-гидрокси-3-метил-2-фенилбутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]окса-
 зепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(2,2,2-трифторэтокси)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 4-(2-(трет-бутокси)-2-фенилацетил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-фенил-2-(1Н-пиразол-1-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метокси-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-фенокси-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(2-оксопиперидин-1-ил)-2-фенилацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-
 8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-2-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбокса-
 мид;
 N-гидрокси-4-(2-(4-изобутоксифенил)-2-метилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-
 8-карбоксамид;
 4-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]ок-
 сазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(4-метоксициклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(пиридин-2-ил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-
 8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-
 8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(4-метокси-2-(пиридин-2-ил)бутаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 4-(3,3-дифторциклопентан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-
 8-карбоксамид;
 4-(1-((1Н-имидазол-1-ил)метил)циклопропан-1-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробен-
 зо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]окса-
 зепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(2-метил-3-фенилпропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 4-(1-ацетилпирролидин-3-карбонил)-N-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-метилциклопентан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(2-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробен-
 зо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(3-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробен-
 зо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-
 карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-(4-(трифторметил)фенил)циклопропан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробен-
 зо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(1-фенилциклобутан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-

(S)-4-формил-N-гидрокси-2-фенил-2, 3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (R)-N-гидрокси-4-(оксетан-3-карбонил)-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-4,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-3,1'-циклопропан]-8-карбоксамид;
 (S)-3-этил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-изопропил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-((1s,4R)-4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-((1r,4S)-4-метоксициклогексан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(1-формилпиперидин-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-(3-(метоксиметил)оксетан-3-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2Н-пиран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(3-этилокетан-3-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(3-(4-фторфенокси)пропаноил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1s,4R)-4-(трифторметокси)циклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-((1r,4S)-4-(трифторметокси)циклогексан-1-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-((1s,3R)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-((1r,3S)-3-метоксициклобутан-1-карбонил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(3-(бензилокси)циклобутан-1-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (3S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-(тетрагидрофуран-2-ил)ацетил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(циклогексанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-4-(3-метоксипропаноил)-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(4-фторбензоил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-N-гидрокси-3-метил-4-пропионил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(циклопропанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(циклобутанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;
 (S)-4-(циклопентанкарбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

[illegible]

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропаноил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-4-(1H-бензо[d]имидазол-2-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-N-гидрокси-3-метил-4-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид;

(S)-3-бензил-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид; и

N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

13. Соединение по п.1, где соединение представляет собой (R)-N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-3-((трифторметокси)метил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

14. Соединение по п.1, где соединение представляет собой (S)-N-гидрокси-3-метил-4-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

15. Соединение по п.1, где соединение представляет собой N-гидрокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

16. Соединение по п.1, где соединение представляет собой (S)-4-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-N-гидрокси-3-метил-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

17. Соединение по п.1, где соединение представляет собой (S)-N-гидрокси-3-метил-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин-8-карбоксамид.

18. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей HDAC6 активностью, содержащая соединение по любому из пп.1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
