

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091344 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.09.09(22) Дата подачи заявки  
2018.12.14(51) Int. Cl. C07D 487/14 (2006.01)  
C07D 223/06 (2006.01)  
C07D 223/10 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)(54) ТРИАЗОЛобензазепины как антагонисты V1a рецепторов  
вазопрессина

(31) P1700521

(32) 2017.12.15

(33) HU

(86) PCT/IB2018/060077

(87) WO 2019/116324 2019.06.20

(71) Заявитель:  
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

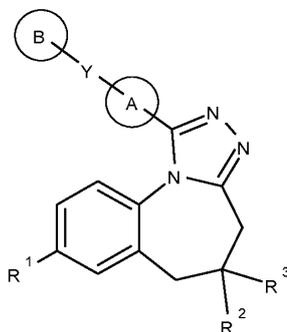
(72) Изобретатель:

Башка Ференц, Бозо Эва, Бата Имре,  
Сондине Кордаш Кристина, Вукич  
Кристина (HU)

(74) Представитель:

Хмара М.В., Осипов К.В., Ильмер  
Е.Г., Пантелеев А.С., Новоселова С.В.,  
Липатова И.И., Дощечкина В.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина общей формулы (I), и/или к их солям, и/или к их геометрическим изомерам, и/или к их стереоизомерам, и/или к их энантиомерам, и/или к их рацематам, и/или к их диастереомерам, и/или к их биологически активным метаболитам, и/или к их неактивным предшественникам (пролекарствам), и/или к их сольватам, и/или к их гидратам, и/или к их полиморфам, которые являются модуляторами V1a рецепторов центрального и/или периферического действия, более конкретно - антагонистами V1a рецепторов. Дополнительным объектом настоящего изобретения является способ получения соединений и интермедиатов (промежуточных продуктов) способа получения. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения отдельно или соединения совместно с одним или более другими активными веществами, а также к их применению при лечении и/или профилактике болезни или состояния, связанного с функцией V1a рецепторов.



(I)

A1

202091344

202091344

A1

# ТРИАЗОЛОБЕНЗАЗЕПИНЫ КАК АНТАГОНИСТЫ V1a РЕЦЕПТОРОВ ВАЗОПРЕССИНА

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к производным 5,6-дигидро-4Н-  
5 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина общей формулы (I), и/или к их солям, и/или к их  
геометрическим изомерам, и/или к их стереоизомерам, и/или к их энантиомерам,  
и/или к их рацематам, и/или к их диастереомерам, и/или к их биологически активным  
метаболитам, и/или к их неактивным предшественникам (пролекарствам), и/или к их  
сольватам, и/или к их гидратам, и/или к их полиморфам, которые являются  
10 модуляторами V1a рецепторов центрального и/или периферического действия,  
более конкретно – антагонистами V1a рецепторов. Дополнительным объектом  
настоящего изобретения является способ получения соединений и промежуточных  
соединений (интермедиатов) способа получения. Настоящее изобретение также  
относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, а также к их  
15 применению при лечении и/или профилактике болезни или состояния, связанного с  
функцией V1a рецепторов.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ, CUIQNCPRG) является  
пептидным гормоном, состоящим из 9 аминокислот, который продуцируется  
20 крупноклеточными нейронами паравентрикулярного (PVN; от англ.: paraventricular  
nucleus) и супраоптического (SON; от англ.: supraoptic nucleus) ядер гипоталамуса и  
секретируется непосредственно в заднюю долю гипофиза, где гормон хранится до  
проникновения в кровоток. На периферии основная роль вазопрессина состоит в  
сокращении кровеносных сосудов, а также в участии в метаболизме глюкозы и в  
25 регуляции выведения.

По этой причине состояния, вызванные недостаточной секрецией  
вазопрессина, то есть дефицитом вазопрессина, могут привести к патологическим  
изменениям в организме, таким как центральная форма несахарного диабета или  
аномально низкое кровяное давление (гипотензия), тогда как в случае повышенных  
30 уровней вазопрессина или его экзогенного введения могут наблюдаться различные  
формы усиления агрессивного поведения (Ferrid et al., *BMC Neuroscience* 2008,  
9:111).

Окситоцин (ОКТ, CYIQNCPLG) – это родственный вазопрессину пептидный гормон, отличающийся от него одной аминокислотой, и его рецептор также является родственными рецепторам вазопрессина. Эффекты (влияния) соединений на окситоциновые рецепторы проявляют видоспецифические различия, но сам гормон окситоцин является идентичным у различных видов млекопитающих. Сходным образом, пептид вазопрессин является одинаковым у всех млекопитающих (за исключением сумчатых животных и свиней), и эффекты, осуществляемые через его рецепторы, также могут проявлять видоспецифические различия. Хорошо известен анксиолитический эффект окситоцина, вызываемый в центральной нервной системе (Neumann ID. *J Neuroendocrinol* 2008, 20(6): 858-65), поэтому ингибирование окситоциновых рецепторов в центральной нервной системе может вызвать тревожное расстройство в качестве нежелательного побочного эффекта.

Различают три вида рецепторов вазопрессина, и все они являются рецепторами, связанными с G-белками. Рецептор V1a (V1aR) экспрессируется центрально в коре головного мозга, гиппокампе и гипофизе, кроме того – периферически в печени, гладкой мускулатуре сосудов, легких, матке и семенниках (Frank et al., *Eur J Pharmacol* 2008, 583:226-42). Рецепторы V1b (V1bR) также можно обнаружить в коре головного мозга, гиппокампе и гипофизе, а на периферии они играют важную роль в регуляции деятельности поджелудочной железы и надпочечников. В противоположность этому, рецепторы V2 (V2R) в основном локализованы на периферии – в почках, где они повышают реабсорбцию воды, тем самым обеспечивая антидиуретический эффект вазопрессина (Robben et al., *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 292(1): F253-60). Соответственно, за счет изменений в регуляции водного баланса влияние на V2 рецепторы может вызвать нежелательный побочный эффект.

Вторичный сигнальный путь V1a и V1b рецепторов включает изменение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  через фосфатидилинозитол, тогда как V2 рецепторы активируют фермент аденилатциклазу и влияют на уровни цАМФ (Gouzenes et al., *J Physiol* 1999, 517(Pt3):771-9; Tahara et al., *Pflugers Arch* 1999, 437(2):219-26).

Важная роль принадлежит V1a рецепторам в регуляции циркадного ритма. Треть нейронов в супрахиазматическом ядре экспрессирует вазопрессин, и мРНК V1a рецепторов проявляет суточные флуктуации в этой области мозга, причем наивысшие значения можно наблюдать в ночные часы (de Vries and Miller, *Prog Brain Res* 1998, 119:3-20). Вазопрессин проявляет половой диморфизм в осуществлении

поведенческих эффектов, несмотря на то, что распределение и количество V1aR мРНК не различаются у мужчин и женщин (Szot et al., *Brain Res Mol Brain Res* 1994, 24(1-4):1-10). Эксперименты на мышах показали, что повышенную абсорбцию воды перед периодом сна запускают их внутренние часы, а не физиологические потребности (Gizowski et al., *Nature* 2016, 537(7622):685-8). Нарушения сна являются основным сопутствующим симптомом аутизма (Glickman, *Neurosci Biobehav Rev* 2010, 34(5):755-68).

Вазопрессин в головном мозге действует как нейромодулятор, его повышенный уровень можно обнаружить в миндалинах в условиях стресса (Ebner et al., *Eur J Neurosci* 2002, 15(2):384-8). Известно, что стрессовые жизненные ситуации повышают вероятность развития депрессии и тревоги (Kendler et al., *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(8):789-96; Simon et al., *Recent Pat CNS Drug Discov*, 2008, 3(2):77-93; Egashira et al., *J Pharmacol Sci* 2009, 109(1):44-9; Bielsky et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(3):483-93). Экспрессия V1aR в головном мозге является высокой, особенно в некоторых частях лимбической системы, таких как миндалина, латеральная перегородка и гиппокамп, которые играют важную роль в развитии тревоги. Самцы мышей с нокаутированным геном V1aR проявляют сниженную тревожность в тестах с приподнятым крестообразным лабиринтом, тестах «открытого поля» и в тестах с темно-светлой камерой, однако эти различия не удалось обнаружить у самок (Bielsky et al., *Behav Brain Res* 2005, 164(1):132-6).

Самцы мышей с нокаутированным геном V1aR не проявляли фенотипического отличия в двигательной активности. В экспериментах с нормальным циклом «свет-темнота» мыши с нокаутированным (выключенным) геном V1aR не проявили отличий по сравнению с их однопометниками дикого типа, однако в экспериментах, выполненных при постоянной темноте, суточный ритм мышей с нокаутированным геном V1aR значительно сдвигался (Egashira et al., *Behav Brain Res* 2007, 178(1):123-7).

Мыши с нокаутированным геном V1aR проявили модифицированную активность в испытании с предстимульным торможением, то есть в испытании, которое одобрено в качестве модели на животных дефицита сенсорно-моторной активности, наблюдаемого у большинства пациентов, страдающих шизофренией. Egashira et al. продемонстрировали сниженную функцию в тесте на социальное взаимодействие, который пригоден для измерения социально-когнитивного поведения у мышей с нокаутированным геном V1aR, у мышей обоих полов, но этого

не наблюдалось после лечения антагонистом (Bleickard et al., *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 202:711-18).

Два микросателлитных полиморфизма, связанных с аутизмом, можно определить в случае вариантов гена AVPR1A, кодирующего V1a рецептор (Kim et al., *Mol Psychiatry* 2002, 7:503-7; Yirmiya et al., *Mol Psychiatry* 2006, 11:488-94; Yang et al., *Psychiatry Res*, 2010, 178(1):199-201; Yang et al., *Neurosci Lett* 2010, 479(3):197-200). На генетическую связь также указывает то, что нарушенную активацию миндалины можно обнаружить у пациентов, имеющих две аллели риска в гене V1aR. Показано, что эти модифицированные рецепторы способны изменять порог активации миндалины во время процесса эмоционального распознавания лиц (Meyer-Lindenberg et al., *Mol Psychiatry* 2009, 14:968-75).

Данные доклинических исследований также подтверждают эффективность антагонистов V1aR при аутизме. Широко используемой и утвержденной моделью аутизма на животных является изучение поведения крыс, внутриутробно подвергнутых воздействию вальпроата (VPA; от англ.: valproate) внутриутробно. Сниженное социальное поведение животных, получавших обработку VPA, можно было восстановить до нормального уровня соединением-антагонистом V1aR. В функциональном исследовании с использованием магнитно-резонансной визуализации также было обнаружено, что при использовании антагониста V1aR сниженные значения перфузии восстанавливались в различных областях головного мозга животных, пренатально получавших VPA. Сниженная функция коры головного мозга, нижнего холмика четверохолмия, гиппокампа и гипоталамуса повышалась при лечении антагонистом V1aR, тогда как в вентральной области покрышки среднего мозга, полосатом теле и верхнем холмике четверохолмия усиленная перфузия нормализовалась антагонистом V1aR (Grundschober et al., постер, представленный на *Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2014, Phoenix, USA). По этой причине предполагается, что могут быть перспективными соединения-антагонисты V1aR, демонстрирующие хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер.

Влияние на V1aR мелкими молекулами-антагонистами является многообещающей стратегией для лечения различных патологических состояний женских половых органов (в том числе, но без ограничения этим, дисменореи, сексуальной дисфункции), длительных патологических состояний, связанных с регуляцией кровяного давления (в том числе, но без ограничения, этим, гипертензии и/или хронической сердечной недостаточности), состояний, вызванных

неадекватной секрецией вазопрессина (в том числе, но без ограничения этим, несахарного диабета, почечной недостаточности, нефротического синдрома и цирроза). Его можно признать другой перспективной стратегией при лечении тревожных расстройств, депрессии, агрессии и расстройств центральной нервной системы, когда один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с указанными тремя заболеваниями или демонстрирует коморбидность с ними. Сюда относятся, но не ограничены этим, расстройства аутистического спектра (высокофункциональный аутизм, синдром Аспергера, неуточненное глубокое нарушение развития (PDD-NOS; от англ.: Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified), расстройство аутистического спектра (ASD; от англ.: autism spectrum disorder) или его различные синдромные формы: синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта, туберозный склероз), обсессивно-компульсивное расстройство (OCD; от англ.: obsessive compulsive disorder), различные формы синдрома Дауна и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD; от англ.: post-traumatic stress disorder). Антагонисты V1aR также пригодны для лечения агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности (в том числе, но без ограничения этим, пациентов с ASD или страдающих болезнью Хантингтона (HD; от англ.: Huntington's disease) или различными формами шизофрении), поведенческих гиперактивных расстройств (в том числе, но без ограничения этим, синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD; от англ.: attention deficit hyperactivity disorder)), когнитивных расстройств (в том числе, но без ограничения этим, деменции, умеренных когнитивных нарушений (MCI; от англ.: mild cognitive impairments), когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS; от англ.: cognitive impairment associated with schizophrenia), и болезни Альцгеймера) и других нейропсихиатрических расстройств (в том числе, но без ограничения этим, шизофрении и сопутствующих болезней).

Многие заявки на патенты посвящены антагонистам V1a рецепторов, например – в публикациях Otsuka раскрыты бензогетероциклические производные (WO 95/034540 A1, WO 2009/001968 A1, WO 2011/052519 A1), в публикациях Astellas Pharma (Yamanouchi) раскрыты конденсированные производные бензодиазепина и триазола (WO 95/03305 A1, WO 01/87855 A1, WO 02/44179 A1), в публикациях AbbVie раскрыты производные оксиндола (WO 2006/072458 A2, WO 2006/100082 A2), в публикациях Bayer Pharma раскрыты производные арилтриазола или гетероарилтриазола (WO 2017/191102 A1, WO 2017/191107 A1, WO 2017/191114 A1). Различные производные, содержащие бензоазуленовое ядро (WO 2005/068466 A1,

WO 2006/021213 A2, WO 2006/021882 A1, WO 2011/114109 A1, WO 2011/128265 A1, WO 2011/141396 A1, WO 2014/127350 A1), производные спироиндолинона и индолкарбонильные производные (WO 97/15556 A1, WO 2007/009906 A1, WO 2007/014851 A2) также описаны как антагонисты V1a рецепторов.

5 В первых клинических исследованиях V1a рецептор рассматривали в качестве периферической мишени, поэтому при разработке соединений было выгодным плохое проникновение в мозг. Таким был релковаптан - соединение с индолиновым ядром компании Sanofi (SR-49059, WO 93/03013), испытание которого было доведено до фазы 2 клинических исследований. Среди исследованных  
10 показаний были преждевременные роды, тазовая боль во время менструации, дисменорея (Brouard et al., *Br J Obstetr Gynaecol* 2000, 107:614-9), сердечная недостаточность, гипертензия и коронарный спазм, однако его также испытывали в качестве антинеопластического агента при мелкоклеточной карциноме легких до тех пор, пока последнее клиническое исследование не было остановлено в 2003 г.  
15 (Serradeil-Le Gal et al., *Prog Brain Res* 2002, 139:197-210; AdisInsight: Relcovaptan – последнее обновление информации: 03 октября 2006 г. <http://adisinsight.springer.com/drugs/800004942>). Релковаптан проходил клинические исследования с 1993 г., и он является наиболее часто используемым *in vitro* препаратом для исследования V1aR (Tahara et al., *Br J Pharmacol* 2000, 129:131-9).

20 Компания Pfizer исследовала полученное ими производное триазола PF 00738245 (WO 2005/063754 A1) и соединение PF-184563 с триазолобензодиазепиновым ядром (WO 2004/074291 A1) в доклиническом исследовании, посвященном дисменорее; согласно полученным данным эти соединения являются эффективными антагонистами V1aR (Russell et al., *Eur. J Pharmacol*, 2011, 670(2): 347-355; Johnson et al., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, 21:5684-7), но их исследование было прекращено.

Благодаря исследованию эффектов (влияний), оказываемых на центральную нервную систему, лечение депрессии и тревоги также стало новой терапевтической областью. Соединение JNJ-17308616 компании Johnson & Johnson со спиروبензазепиновым ядром было одним из первых соединений-антагонистов V1aR, действующих на центральную нервную систему (Bleickard et al., *Psychopharmacology (Berl.)*, 2009, 202:711-18; WO 02/02531 A1), которое продемонстрировало эффективность во многих различных экспериментальных моделях на животных, которые использовали для исследования тревожных  
35 состояний: значительное снижение тревожного поведения в тестах с приподнятым

крестообразным лабиринтом, в тесте с закапыванием шариков и в тесте с вызванной разлучением с матерью ультразвуковой вокализацией у детенышей крыс. Хотя было показано, что вещество эффективно влияет на тревожность в приподнятом «О-лабиринте» и условную реакцию вылизывания, тем не менее, вследствие плохой метаболической стабильности, измеренной у грызунов, его эффективность была низкой и измеримой только в высоких дозах, поэтому вещество было трудно тестировать.

Антагонисты V1aR, синтезированные компанией Azevan – производные азетидона SRX246 и SRX251 (также известные как API246 или API251, публикация WO 03/031407 A2) – также были доведены до фазы клинических испытаний. Клинические исследования SRX246 продолжаются и в настоящее время в отношении лечения агрессии, интермиттирующего эксплозивного расстройства и раздражительности при болезни Хантингтона и посттравматическом стрессовом расстройстве, а также в поведенческих моделях тревоги и страха у человека (AdisInsight: SRX 246 – Последнее обновление информации: 16 февраля 2017 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800023656>). Было проведено клиническое исследование возможности применения SRX251 для лечения дисменореи, но исследования фазы 1 были прекращены в 2016 г.; кроме того, как и SRX246, его исследовали в отношении агрессии в доклиническом исследовании (AdisInsight: SRX 251 – Последнее обновление информации: 04 ноября 2017 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800025117>). SRX246 и SRX251 действовали на V1a рецепторы человека, и у крыс оба соединения можно было обнаружить в головном мозге в концентрациях, примерно в 100 раз превышавших эффективные концентрации, обнаруженные при анализе связывания (Guillon et al., *Bioorg Med Chem* 2007, 15:2054-80; Fabio et al., *J Pharm Sci* 2013, 102(6):2033-43).

Соединение-антагонист V1aR, синтезированное компанией Vantia – VA111913 с пиразолобензодиазепиновым ядром (WO 2010/097576 A1; AdisInsight: VA 111913 - Последнее обновление информации: 25 августа 2015 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800028777>) – было исследовано в клиническом исследовании Фазы 2 по лечению дисменореи, но об исследованиях этого вещества нет информации после 2015 г.

Соединение-антагонист V1aR, синтезированное компанией Osuka – производное хинолинона OPC 21268 (EP0382185A2; AdisInsight: OPC 21268 - Последнее обновление информации: 06 октября 2006 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800000284>), исследовали на эффективность при

показании, связанном с повреждением слизистой желудка, в доклинической фазе, тогда как в клинических исследованиях Фазы 2 его исследовали на эффективность при сердечной недостаточности и гипертензии, но об исследованиях этого вещества нет информации после 2015 г. (Yamamura et al., *Science* 1991, 252:572; Serradeil-Le Gal et al., *J Clin Invest* 1993, 92(1):224).

При исследовании ствола мозга по посмертным образцам тканей человека избирательную локализацию V1a рецепторов, неродственных окситоциновым рецепторам, удалось обнаружить в предлежащем ядре (nucleus prepositus), которое играет роль в стабилизации взгляда (Freeman et al., *Soc Neurosci* 2017, 12(2):113-123). Фундаментальным навыком, необходимым для социального поведения человека, является распознавание и отслеживание взглядом биологически значимой информации (Klin et al., *Nature* 2009, 459:257-63, Simion et al., *PNAS* 2008, 105(2):809-13). Наиболее активный исследователь V1aR – компания Hoffmann-La Roche - довели до Фазы 1 свои исследования производного индола RO5028442 (RG-7713; WO 2007/006688 A1), в которых удалось обнаружить положительный эффект на характер ориентации взгляда у людей (Umbricht et al., *Neuropsychopharmacology* 2017, 42 (9):1914-1923; AdisInsight: RG 7713 - Последнее обновление информации: 05 ноября 2015 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800043668>). Клинические исследования Фазы 2 по лечению аутизма продолжают в настоящее время с баловаптаном, имеющим триазолобензодиазепиновое ядро (RG-7314, RO5285119; WO 2010/060836 A1; AdisInsight: RG 7314 – Последнее обновление информации: 10 сентября 2017 <http://adisinsight.springer.com/drugs/800035102>).

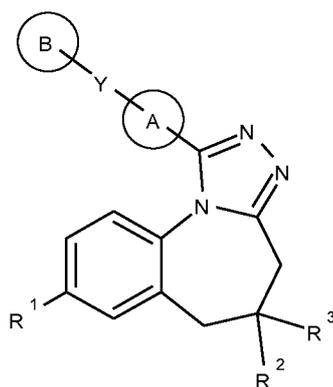
Несмотря на множество соединений-антагонистов V1aR и клинических исследований, все еще существует неудовлетворенная медицинская потребность в разработке антагониста V1aR, который был бы пригодным для лечения и/или предотвращения различных патологических состояний женских половых органов, длительных состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревоги, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна и посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности, поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейропсихиатрических расстройств.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача авторов изобретения состояла в том, чтобы синтезировать антагонисты V1a рецепторов с новой структурой, физико-химические (например, кинетика или термодинамика растворимости, ионизация, липофильность или  
5 проницаемость) или фармацевтические (например, метаболическая стабильность, ингибирование фермента CYP-450) свойства которых обеспечивали бы благоприятную биодоступность, абсорбцию, распределение, метаболизм, выведение ((ADME; от англ.: absorption, distribution, metabolism, excretion), проникновение через мембраны или проникновение через гематоэнцефалический  
10 барьер.

Неожиданно были получены такие новые производные 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина общей формулы (I), которые демонстрируют профиль антагонистической активности в отношении V1a рецепторов.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



15

в которой

кольцо А является циклоалкильной или гетероциклической группой;

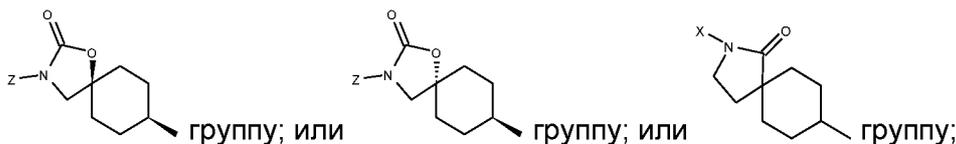
Y является -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>18</sup>)- группами или связью, если присутствует кольцо В; или -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> группой, C(O)OC<sub>1-4</sub>алкильной группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой или галогеном, если кольцо В отсутствует;

20

кольцо В является необязательно замещенной гетероарильной, арильной или гетероциклической группой;

25

или В-Y-A- совместно представляют собой 3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил]; или



$R^1$  является атомом водорода, атомом галогена,  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $CF_3$  или  $CN$ ;

$R^2$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

5  $R^3$  является группами  $NR^4R^5$ ,  $OR^6$  или атомом галогена;

или  $R^2$  and  $R^3$  совместно представляют группу  $-O-(CH_2)_m-O-$ , оксогруппу или  $=N-OH$  группу;

$R^4$  и  $R^5$  независимо являются атомом водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $OH$  группой, атомом галогена, циклоалкильной группой, необязательно замещенной арильной группой или  $NR^8R^9$  группой;  $Cy^1$ ;  $C(O)R^7$ ;  $S(O_2)R^{10}$  или  $C_{2-4}$  алкинильной группой;

или  $R^4$  и  $R^5$ , совместно с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

15  $R^6$  является атомом водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $OH$ , галогеном,  $Cy^2$ ,  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $C_{1-4}$  алкокси- $S(O)_2$  или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C(O)R^{13}$ ;  $Si(CH_3)_2$ -*трет*-бутильной или  $C_{2-4}$  алкинильной группой;

$R^7$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $OH$ ,  $CN$ , атомом галогена,  $Cy^3$  или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $C_{2-4}$  алкенильной группой,  $Cy^3$  или  $N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$  группой;

20  $R^8$  и  $R^9$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или  $C(O)OR^{21}$  группой;

$R^{10}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $OH$  или  $NR^{14}R^{15}$  группой;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

25  $R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $CN$  или  $NR^{19}R^{20}$  группой;  $Cy^3$  или  $NR^{16}R^{17}$  группой;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или необязательно замещенной арильной группой;

или  $R^{16}$  и  $R^{17}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют  
5 гетероцикл;

$R^{18}$  и  $R^{21}$  являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^{19}$  и  $R^{20}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$Sy^1$  является необязательно замещенной циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой;

10  $Sy^2$  является необязательно замещенной арильной или циклоалкильной группой;

$Sy^3$  является необязательно замещенной арильной, циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой;

X является  $C_{1-4}$  алкильной, арильной или гетероарильной группой;

Z является  $C_{1-4}$  алкильной группой;

15 m равно 2, 3, 4 или 5

и/или к их солям, и/или к их геометрическим изомерам, и/или к их стереоизомерам, и/или к их энантиомерам, и/или к их рацематам, и/или к их диастереомерам, и/или к их биологически активным метаболитам, и/или к их неактивным предшественникам (пролекарствам), и/или к их сольватам, и/или к их  
20 гидратам, и/или к их полиморфам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение общей формулы (I), и/или его соль, и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его неактивный предшественник  
25 (пролекарство), и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф в качестве активных веществ.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к получению соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его  
30 диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его

сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа, к промежуточным соединениям способа получения и к химическому и фармацевтическому приготовлению фармацевтических композиций, содержащих соединения.

Изобретение также относится к способу лечения млекопитающих, включая людей, страдающих центральным или периферическим заболеванием, при котором модуляция V1a рецептора, предпочтительно – антагонистическое действие на V1a рецептор, может иметь терапевтические преимущества, в котором вводят соединение формулы (I), и/или его соль, и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его неактивный предшественник (пролекарство), и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф или его терапевтически эффективное количество в составе композиции.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа для производства медикамента для лечения и/или предотвращения болезни или состояния, связанного с функцией V1a рецепторов.

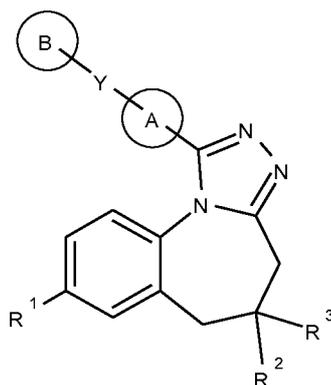
## СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к модуляторам V1a рецепторов, более конкретно – к антагонистам V1a рецепторов. Следующая задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить соединения, являющиеся селективными ингибиторами V1a рецепторов, поскольку селективность с меньшей вероятностью приведет к возникновению нежелательных побочных эффектов. Другой аспект настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить соединения с благоприятными физико-химическими свойствами, поскольку ожидается, что благоприятные физико-химические свойства приведут к благоприятной биодоступности соединений, их абсорбции, распределению, метаболизму, выведению (ADME), проникновению через мембраны или проникновению через гематоэнцефалический барьер.

Поэтому соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению являются антагонистами V1a рецепторов, которые являются терапевтическими

агентами центрального и/или периферического действия при лечении и/или профилактике различных патологических состояний женских половых органов, длительных патологических состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревожных расстройств, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревожностью, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна, посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности, поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейropsychиатрических расстройств.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



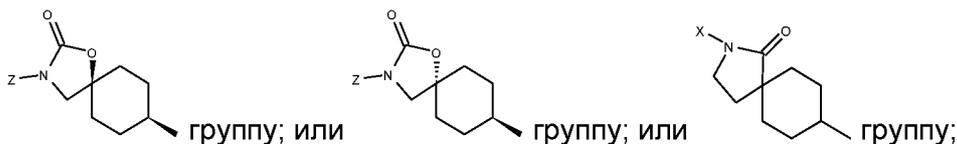
15 в которой

кольцо А является циклоалкильной или гетероциклической группой;

15 Y является -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>18</sup>)- группами или связью, если присутствует кольцо В; или -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> группой, C(O)OC<sub>1-4</sub>алкильной группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой или  
20 атомом галогена, если кольцо В отсутствует;

кольцо В является необязательно замещенной гетероарильной, арильной или гетероциклической группой;

или В-Y-A- совместно представляют собой 3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил]; или



$R^1$  является атомом водорода, атомом галогена,  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $CF_3$  или  $CN$ ;

$R^2$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

5  $R^3$  является группами  $NR^4R^5$ ,  $OR^6$  или атомом галогена;

или  $R^2$  and  $R^3$  совместно представляют группу  $-O-(CH_2)_m-O-$ , оксогруппу или  $=N-OH$  группу;

$R^4$  и  $R^5$  независимо являются атомами водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $OH$  группой, атомом галогена, циклоалкильной группой, необязательно замещенной арильной группой или  $NR^8R^9$  группой;  $Cy^1$ ;  $C(O)R^7$ ;  $S(O_2)R^{10}$  или  $C_{2-4}$  алкинильной группой;

10

или  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

$R^6$  является атомом водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $OH$ , галогеном,  $Cy^2$ ,  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $C_{1-4}$  алкокси- $S(O)_2$  или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C(O)R^{13}$ ;  $Si(CH_3)_2$ -трет-бутильной или  $C_{2-4}$  алкинильной группой;

15

$R^7$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $OH$ ,  $CN$ , атомом галогена,  $Cy^3$  или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $C_{2-4}$  алкенильной группой,  $Cy^3$  или  $N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$  группой;

20  $R^8$  и  $R^9$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или  $C(O)OR^{21}$  группой;

$R^{10}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $OH$  или  $NR^{14}R^{15}$  группой;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом  $N$ , к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

25

$R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной  $CN$  или  $NR^{19}R^{20}$  группой;  $Cy^3$  или  $NR^{16}R^{17}$  группой;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или необязательно замещенной арильной группой;

или  $R^{16}$  и  $R^{17}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют  
5 гетероцикл;

$R^{18}$  и  $R^{21}$  являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^{19}$  и  $R^{20}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$Sy^1$  является необязательно замещенной циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой;

10  $Sy^2$  является необязательно замещенной арильной или циклоалкильной группой;

$Sy^3$  является необязательно замещенной арильной, циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой;

X является  $C_{1-4}$  алкильной, арильной или гетероарильной группой;

Z является  $C_{1-4}$  алкильной группой;

15 m равно 2, 3, 4 или 5

и/или к их солям, и/или к их геометрическим изомерам, и/или к их стереоизомерам, и/или к их энантиомерам, и/или к их рацематам, и/или к их диастереомерам, и/или к их биологически активным метаболитам, и/или к их неактивным предшественникам (пролекарствам), и/или к их сольватам, и/или к их гидратам, и/или к их полиморфам.

20 Определения основных терминов, использованных в данной публикации, независимо от того, приведены эти термины по отдельности или в комбинации с другими группами, описаны ниже.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин «циклоалкильная группа» относится отдельно или в комбинации с другими группами  
25 к 3-8-членным, предпочтительно – 3-6-членным, насыщенным или ненасыщенным, предпочтительно насыщенным, карбоциклическим группам. Примеры включают циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группы. В кольце A термин «циклоалкильная группа» предпочтительно относится к 4-6-членной, насыщенной или ненасыщенной, предпочтительно насыщенной,  
30 карбоциклической группе. Примеры включают циклобутильную, циклопентильную

или циклогексильную группы, более предпочтительно – циклобутильную или циклогексильную группы. Особо предпочтительной является циклогексильная группа. Термин «замещенная циклоалкильная группа» предпочтительно относится к циклоалкильной группе, имеющей геминальный галогеновый заместитель.

5 При использовании в контексте настоящего изобретения термин «арильная группа» относится отдельно или в комбинации с другими группами к 6-14-членному, предпочтительно – 6-10-членному, ароматическому фрагменту, содержащему по меньшей мере одно ароматическое кольцо или систему конденсированных колец, содержащую по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры включают, но  
10 не ограничиваются этим, фенильную, бензильную, нафтильную, бифенильную, антрильную, азуленильную или инданильную группы. Особо предпочтительной является фенильная группа.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин «гетероциклическая группа» относится отдельно или в комбинации с другими  
15 группами к 3-8-членному, предпочтительно – 4-7-членному, насыщенному или ненасыщенному, предпочтительно насыщенному, моноциклическому, бициклическому, конденсированному или с внутренним мостиком кольцу, содержащему 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N. Примеры включают, но не ограничиваются этим, оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропирин,  
20 пиперидин, пирролидин, морфолин, пиперазин, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин, тиоморфолин, 1,1-диоксид, азепан, 1-азабицикло[2.2.2]октан т.п. Предпочтительны пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил. Более предпочтительны пиперидинил или пиперазинил.

Если кольцо А является гетероциклическим, то термин «гетероциклический»  
25 предпочтительно относится к 4-7-членной насыщенной гетероциклической группе, содержащей 1 или 2 N, причем кольцо А присоединено через азот кольца к Y или к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепинового ядра. Примеры включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, 1,3-диазетидинил, пирролидинил, пирозолидинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил,  
30 азепанил, 1,3- или 1,4-диазепанил. Предпочтительны азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил. Особо предпочтителен пиперидинил.

В случае  $Cu^1$  или  $Cu^3$  термин «гетероцикл» предпочтительно относится к 4-7-членной насыщенной гетероциклической группе, содержащей 1 O, более предпочтительно – к оксетану или тетрагидропирину.

Если «R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл», то термин «гетероцикл» предпочтительно относится к 4-7-членному насыщенному кольцу, содержащему 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N, более предпочтительно – к пирролидину, 3-оксазолидину, 1,3-тиазолидину, пиперидину, пиперазину, морфолинилу или тиоморфолина-1,1-диоксиду.

Если «R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup>» или «R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл», то гетероцикл предпочтительно выбран из группы, содержащей морфолин-4-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин или тиоморфолин-1,1-диоксид.

Термин «гетероарильная группа» относится отдельно или в комбинации с другими группами к циклической ароматической группе, содержащей одно 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, причем в этой группе по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо является ароматическим. Термин «6-членный моно-гетероарил» относится к моноциклической ароматической группе, которая является одним 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N. Примеры включают, но не ограничиваются этим, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, тиазинил, оксазинил и т.п. Предпочтительные одиночные 6-членные моно-гетероарильные группы содержат 1 или 2 атома N. Предпочтительным 6-членным кольцом является пиридинил, более предпочтительны пиридин-2-ил и пиридин-3-ил. Особо предпочтителен пиридин-2-ил. Термин «5-членная моно-гетероарильная группа» относится к моноциклической ароматической группе, которая является одним 5-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N. Предпочтительные 5-членные моно-гетероарильные группы содержат 2 атома N и 1 атом O, 2 атома N и 1 атом S, 2 атома N, 1 атом N или 1 атом S или 1 атом N и 1 атом O. Примеры включают, но не ограничиваются этим, тиофенил, фуранил, пирролил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, 1H-пиразолил, триазолил и т.п. Предпочтительным 5-членным кольцом является изоксазол-3-ил и 1,3,4-оксадиазол-5-ил.

В случае Су<sup>1</sup> термин «гетероарил» предпочтительно относится к 6-членной моно-гетероарильной группе, содержащей 1 атом N или 2 атома N, более предпочтительны пиридин, пиримидин или пиразин.

Если кольцо В является необязательно замещенной гетероарильной группой, то гетероарильная группа предпочтительно является 3-хлорпиридин-2-илом, 3-метилпиридин-2-илом или 5-метилизоксазол-3-илом.

5 Термин «связь» относится к одинарной связи, в которой пара электронов является общей для двух атомов.

10 Термин «C<sub>1-4</sub> алкильная группа» относится отдельно или в комбинации с другими группами к прямому или разветвленному, однократно или многократно разветвленному углеводородному радикалу, который состоит из от 1 до 4 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются этим, метильную, этильную, пропильную, и-пропильную (изопропильную), н-бутильную, 2-бутильную (втор-бутильную) или т-бутильную (трет-бутильную) группы. Предпочтительными алкильными группами являются группы, состоящие из от 1 до 3 атомов углерода. Более предпочтительными являются метильная, этильная и изопропильная группы. Особо предпочтительной является метильная группа.

15 Термин «C<sub>2-4</sub> алкенильная группа» относится отдельно или в комбинации с другими группами к прямому или разветвленному, однократно или многократно разветвленному углеводородному радикалу, который содержит одну двойную связь и состоит из от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются этим винил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, бутен-1-ил или бутен-3-ил.  
20 Предпочтительными алкенильными группами являются группы, состоящие из 2 или 3 атомов углерода. Особо предпочтительной является винильная группа.

25 Термин «C<sub>2-4</sub> алкинильная группа» относится отдельно или в комбинации с другими группами к углеводородному радикалу, который содержит одну тройную связь и состоит из от 2 до 4 атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются этим, этинильную, пропинильную, пропаргильную, 1-бутинильную, 2-бутинильную группы и т.п. Предпочтительными алкинильными группами являются группы, состоящие из трех атомов углерода. Более предпочтительной является пропаргильная группа.

30 Термин «C<sub>1-4</sub> алкоксигруппа» относится отдельно или в комбинации с другими группами к –O-C<sub>1-4</sub> алкильной группе, в которой C<sub>1-4</sub> алкильная группа является такой, как определено выше. Примеры включают, но не ограничиваются этим, метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, трет-бутоксигруппу. Предпочтительными алкоксигруппами являются метоксигруппа, пропоксигруппа или

трет-бутоксигруппа. Особо предпочтительными являются метоксигруппа и трет-бутоксигруппа.

Термин «Вос» относится отдельно или в комбинации с другими группами к трет-бутоксикарбонильной группе.

- 5 Термин «галоген» относится отдельно или в комбинации с другими группами к фтору, хлору, бромю или йоду, предпочтительно – к фтору, хлору или бромю, более предпочтительно к хлору или бромю. Особо предпочтителен хлор.

Термин «необязательно замещенный» атом соответствующей группы относится к замещению одной или более  $C_{1-4}$  алкильными группами,  $C_{1-4}$  алкоксигруппами, оксогруппами или атомами галогенов. Здесь «одна или более» означает от одного до максимально возможного числа замещений, то есть от замещения одного атома водорода до замещения всех атомов водорода. Предпочтительны один, два или три заместителя на определенном атоме. Еще более предпочтительными являются одно или два или одно замещение. Особо предпочтительным является одно замещение для замещенной арильной или гетероарильной группы. Выражение « $C_{1-4}$  алкильная группа, необязательно замещенная атомом галогена» предпочтительно относится к  $C_{1-4}$  алкильной группе, имеющей один, два или три галогеновых заместителя на любом атоме  $C_{1-4}$  алкильной группы, более предпочтительно – к метильной группе, имеющей три галогеновых заместителя. Особо предпочтительной является  $CF_3$  группа.

Термин «соль» в контексте настоящего изобретения относится к фармацевтически приемлемым и/или к фармацевтически неприемлемым солям. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к стандартной соли присоединения кислоты и соли присоединения основания, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений общей формулы (I), и которые могут быть получены с использованием подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примеры солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, но без ограничения этим, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и перхлорная кислота, и полученные из органических кислот, таких как, но без ограничения этим, уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, гликолевая кислота, фенилуксусная кислота, салициловая кислота, малоновая

кислота, малеиновая кислота, олеиновая кислота, палмитиновая кислота, пальмитиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, глутаминовая кислота, фумаровая кислота и т.п. Примерами солей присоединения оснований являются соли, полученные из гидроксидов аммония, калия, натрия и четвертичного аммония, таких как тетраэтиламмония гидроксид. Эти соли часто проявляют более благоприятные свойства растворимости, чем соединения, использованные для их получения, и поэтому они являются более подходящими для использования для приготовления, например, жидких или эмульсионных композиций. Фармацевтически неприемлемые соли могут быть предпочтительными для очистки и выделения соединений общей формулы (I), и поэтому они также входят в объем настоящего изобретения.

Термин «неактивный предшественник (пролекарство)» относится к производным соединений общей формулы (I) по настоящему изобретению, которые сами по себе не имеют терапевтического эффекта, но содержат такие группы, которые после химического или метаболического расщепления *in vivo* (биотрансформации) становятся «биологически активными метаболитами», которые ответственны за терапевтический эффект. Такие расщепляющиеся группы, связанные с соединениями общей формулы (I) по настоящему изобретению, более конкретно – группы, пригодные для получения пролекарств, известны в данной области техники могут быть использованы для соединений по настоящему изобретению (Rautio et al., *Nat Rev Drug Discov* 2008? 7:255-270).

Соединения общей формулы (I) могут существовать в различных геометрических изомерных формах. Кроме того, некоторые соединения общей формулы (I) могут содержать один или более асимметричных центров, то есть существуют в форме стереоизомеров и диастереомеров. Все эти соединения, такие как цис-изомеры, транс-изомеры, диастереомерные смеси, рацематы, нерацемические смеси энантиомеров, по существу чистые и чистые энантиомеры также входят в объем настоящего изобретения. По существу чистые энантиомеры содержат до 5 масс. %, предпочтительно – 2 масс. %, наиболее предпочтительно – 1 масс. % соответствующего противоположного энантиомера.

Оптические изомеры можно получить посредством разделения рацемических смесей известными способами, например – посредством использования оптически активной кислоты или оптически активного основания для получения

диастереомерных солей или посредством формирования ковалентных диастереомеров. Подходящие кислоты включают, например, винную кислоту, диацетилвинную кислоту, дибензоилвинную кислоту, дитолуоилвинную кислоту и камфорсульфоновую кислоту. Диастереомерные смеси можно разделить на  
5 отдельные диастереомеры на основании их физических и/или химических различий способами, известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография или фракционная кристаллизация. Затем оптически активные основания или кислоты высвобождают из разделенных диастереомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают хиральную  
10 хроматографию (например, с использованием колонок для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии), необязательно используемую при дериватизации с целью максимизировать разделение энантиомеров. Подходящими колонками для хиральной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) являются колонки производства компании Diacel, такие как колонки CHIRALPAK или  
15 CHIRALCEL, которые можно при желании выбрать как стандартные. Там, где это применимо, можно также использовать ферментативные разделения, проводимые при дериватизации. Оптически активные соединения общей формулы (I) также можно получить с использованием оптически активных исходных материалов с использованием хирального синтеза в условиях, не подходящих для реакции  
20 рацемизации.

Абсолютная конфигурация хиральных соединений была определена способом спектроскопии вибрационного кругового дихроизма (VCD; от англ.: vibrational circular dichroism spectroscopy), описанным в литературе (Freedman et al., *Chirality* 2003, 15(9):743-58; Stephens et al., *Chirality* 2008, 20:643-663), и/или  
25 посредством <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопических анализов диастереомерной пары соединений, синтезированных из хиральных соединений (Seco et al., *J Org Chem* 1999, 64:4669-4675; Seco et al., *Tetrahedron Asymmetry* 2001, 12:2915-2925; Latypov et al., *J.Am.Chem.Soc.* 1998, 120, 4741-4751).

Соединения общей формулы (I) могут существовать в различных  
30 полиморфных формах. Как известно в данной области техники, полиморфизм – это способность соединения кристаллизоваться в более чем одной кристаллической форме, то есть в полиморфной форме. Полиморфные формы конкретного соединения могут быть определены идентичной химической формулой или составом, но они отличаются по своей химической структуре как кристаллические  
35 структуры двух различных химических соединений.

Соединения общей формулы (I) и их соли могут также присутствовать в форме сольватов или гидратов, которые также входят в объем настоящего изобретения. Термин «сольват» относится к нековалентным комбинациям растворителя и растворенного вещества. Термин «гидрат» относится к нековалентным комбинациям воды и растворенного вещества.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение общей формулы (I), и/или его соль, и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его неактивный предшественник (пролекарство), и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф.

Настоящее изобретение также относится к химическому и фармацевтическому получению фармацевтических композиций, содержащих соединение общей формулы (I), и/или его соль, и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены в форме различных лекарственных препаратов, таких как, но без ограничения этим, твердые лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетки (например, буккальные, сублингвальные, шипучие, жевательные, орально диспергируемые), капсулы, драже, пилюли, орально диспергируемые пленки, гранулы, порошки; жидкие композиции, такие как растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли; парентеральные лекарственные формы, такие как внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие формы лекарственных средств, такие как глазные капли, полутвердые офтальмологические препараты, полутвердые дермальные препараты (такие как мази, кремы, пасты), трансдермальные терапевтические системы, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные растворы, эмульсии и суспензии, и т.п.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям для педиатрического применения, таким как, но без ограничения этим, растворы, сиропы, эликсиры, суспензии, порошки для приготовления суспензий, диспергируемые или шипучие таблетки, жевательные таблетки, орально диспергируемые таблетки, таблетки или таблетки с покрытием, орально вспенивающиеся порошки или гранулы, капсулы.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены способами, известными *per se*, такими как стандартное смешивание, растворение, эмульгирование, суспендирование, микроинкапсулирование, лиофилизация, экструзия и сферонизация, ламинирование, нанесение пленочного  
5 покрытия, гранулирование, инкапсулирование, дражирование или прессование.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых вспомогательных веществ, включая связующие, которые способствуют включению активного вещества в фармацевтически  
10 приемлемые фармацевтические формы. Подходящий состав зависит от выбранного способа применения. Можно использовать любые способы и вспомогательные вещества, известные в данной области техники.

Вспомогательные вещества, которые можно использовать в препарате, могут быть выбраны из следующих категорий, таких как, но без ограничения этим,  
15 наполнители таблеток и капсул, связующие таблеток и капсул, агенты, модифицирующие высвобождение лекарственного средства, дезинтегранты, средства, предотвращающие слипание, смазывающие средства, подсластители, агенты, маскирующие вкус, вкусовые добавки, материалы покрытий, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, консерванты или антиоксиданты, буферные  
20 агенты, комплексообразующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, вспомогательные вещества для лиофилизации, микроинкапсулирующие агенты, мазевые материалы, стимуляторы проникновения, солюбилизаторы, растворители, материалы для суппозиториев, суспендирующие средства. Подходящими фармацевтическими вспомогательными  
25 веществами могут быть, например: крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, желатин, диоксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат натрия, глицерина моностеарат, производные целлюлозы, хлорид натрия, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и т.п.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к  
30 применению специальных связующих, которые могут повысить растворимость, растворение, проникновение, абсорбцию или биодоступность активного вещества (или активных веществ), таких как, но без ограничения этим, гидрофильные полимеры, вспомогательные вещества, способствующие экструзии горячего расплава, поверхностно-активные вещества, буферные агенты,  
35 комплексообразующие агенты, эмульгирующие агенты, вспомогательные вещества,

способствующие лиофилизации, дезинтегранты, микроинкапсулирующие агенты, средства, способствующие проникновению, солюбилизаторы, соразтворители, суспендирующие агенты.

5           Вспомогательные вещества, описанные выше, и различные способы получения являются лишь репрезентативными примерами. Также можно использовать другие материалы и технологические способы.

10           Термины «болезнь или состояние, связанное с функцией V1a рецепторов» или «болезнь или состояние, связанное с центральной и/или периферической модуляцией V1a рецепторов, предпочтительно – с антагонистическим действием»  
15           относится к болезни или состоянию, выбранному из группы, состоящей из различных патологических состояний женских половых органов, длительных состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревоги, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов  
20           болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна, посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности, поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейропсихиатрических расстройств.

          Различные патологические состояния женских половых органов включают, но не ограничены этим, дисменореей (первичную и/или вторичную) или сексуальную дисфункцию.

25           Длительные состояния, связанные с регуляцией кровяного давления, включают, но не ограничены этим, гипертензию и/или хроническую сердечную недостаточность.

          Состояния, вызванные неадекватной секрецией вазопрессина, включают, но не ограничены этим, несахарный диабет, почечную недостаточность, нефротический синдром или цирроз.

30           Расстройства центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними, включают, но не ограничены этим расстройства аутистического спектра (высокофункциональный аутизм, синдром

Аспергера, неуточненное глубокое нарушение развития (PDD-NOS), расстройство аутистического спектра (ASD) и его различные синдромные формы: синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта, туберозный склероз),  
5 и посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

Агрессивные поведенческие расстройства и/или раздражительность включают, но не ограничены этим, ASD, болезнь Хантингтона или различные формы шизофрении.

10 Поведенческие гиперактивные расстройства включают, но не ограничены этим, синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Когнитивные расстройства включают, но не ограничены этим, деменцию, умеренные когнитивные нарушения, когнитивные нарушения, связанные с шизофренией или болезнью Альцгеймера.

15 Другие нейropsихиатрические расстройства включают, но не ограничены этим, шизофрению и сопутствующие болезни.

В варианте осуществления настоящего изобретения термины «болезнь или состояние, связанное с функцией V1a рецепторов» или «болезнь или состояние, связанное с центральной и/или периферической модуляцией V1a рецепторов, предпочтительно – с антагонистическим действием» относятся к расстройству  
20 аутистического спектра.

Настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики болезни или состояния, связанного с функцией V1a рецепторов, включающему введение субъекту, нуждающемуся в лечении и/или профилактике, предпочтительно – млекопитающему, более предпочтительно – человеку,  
25 терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа отдельно или совместно с по меньшей мере одним фармацевтически  
30 приемлемым вспомогательным веществом в форме фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, предпочтительно – млекопитающего, более предпочтительно – человека, страдающего болезнью или состоянием, выбранным из группы, состоящей из

различных патологических состояний женских половых органов, длительных состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревоги, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна, посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности, поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейropsychиатрических расстройств или комбинации этих болезней. Способ лечения включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении, предпочтительно – млекопитающему, более предпочтительно – человеку, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа. Способ лечения может включать введение субъекту, нуждающемуся в лечении, предпочтительно – млекопитающему, более предпочтительно – человеку, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа.

Настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа для производства медикамента для лечения и/или предотвращения болезни или состояния, связанных с функцией V1a рецепторов.

Термин «лечение» относится к снижению степени тяжести специфического патологического состояния, к устранению или снижению выраженности одного или более симптомов состояния, к замедлению или прекращению прогресса болезненного состояния и к предотвращению или задержке рецидива патологического состояния у пациента или субъекта, уже страдающего болезнью,

или у которого диагностирована болезнь. «Предотвращение» (или профилактику, или задержку проявления болезни) в характерном случае выполняют посредством введения лекарственного средства таким же или сходным способом, которым его вводят пациенту, у которого болезнь или состояние уже развились.

- 5 Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного вещества, приводящему к лечению, излечению, предотвращению или облегчению течения болезни или патологического состояния или побочного эффекта, и которое замедляет прогресс болезни или патологического состояния по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал это количество.
- 10 Термин также включает эффективные количества для повышения нормального физиологического функционирования. При применении в терапии соединение общей формулы (I), и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его неактивный предшественник (пролекарство), и/или его сольват, и/или его гидрат,
- 15 и/или его полиморф, а также его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в терапевтически эффективном количестве в форме непереработанного химического вещества. Кроме того, активное вещество может быть представлено в форме фармацевтической композиции. Точное терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его
- 20 геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его неактивного предшественника (пролекарства), и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа зависит от многих факторов, включающих, но не ограниченных этим, возраст и массу тела субъекта (пациента), проходящего лечение, точного типа болезни, требующей
- 25 лечения, и степени ее тяжести, природы лекарственного продукта и пути введения.

Термин «млекопитающее» относится к любому представителю класса «млекопитающие», в том числе, но без ограничения этим, к людям.

- Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение общей формулы (I), и/или его соль, и/или его
- 30 геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его неактивный предшественник (пролекарство), и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф, пригодным для лечения болезни или состояния, связанного с центральной и/или периферической модуляцией V1a рецепторов, предпочтительно – с
- 35 антагонистическим действием на V1a рецепторы.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с одним или более соединениями по настоящему изобретению или с одним или более другими активными веществами (например, с психолептиками, психоаналептиками, антигипертензивными средствами, спазмолитиками, антиэпилептическими средствами или другими агентами) у млекопитающих, в том числе, но без ограничения этим, у людей, страдающих центральным и/или периферическим заболеванием, при котором центральная и/или периферическая модуляция, предпочтительно – антагонистическое действие на V1a рецепторы, может иметь терапевтические преимущества.

10 Психолептики включают, но не ограничены этим, антипсихотики, анксиолитики и седатогипнотики или наркотики.

Антипсихотики включают, но не ограничены этим, типичные и атипичные антипсихотики, такие как фенотиазины с алифатическими боковыми цепями (хлорпромазин, промазин, левомепромазин, ацепромазин, трифлупроазин, 15 циамемазин, хлорпроэтазин, протипендил), фенотиазины, являющиеся производными пиперазина (диксиразин, флуфеназин, перазин, перфеназин, прохлоперазин, тиопропазат, трифлуоперазин, ацетофеназин, тиопроперазин, бутаперазин, перазин), фенотиазины, являющиеся производными пиперидина (перициазин, тиоридазин, мезоридазин, пипотиазин), тиоксантены (хлорпротиксен, 20 клопентиксол, флупентиксол, тиотиксен, зуклопентиксол), производные бутирофенона (галоперидол, трифлупидол, мелперон, моперон, пипамперон, бромперидол, бенперидол, дроперидол, тимиперон, флуанизон), производные дифенилбутилпиперидина (флуспирилен, пенфлуридол, пимозид), производные диазепина, оксазепина или тиазепина (клозапин, оланзапин, клотиапин, кветиапин, 25 локсапин, азенапин), производные индола (сертиндол, зипрасидон, луразидон, молиндон, оксипертин), производные бензамида (сульпирид, сультроприд, тиаприд, ремоксиприд, амисульприд, вералиприд, немонаприд, верасульпирид) или другие агенты (рисперидон, арипипразол, карипразин, брекспипразол, метоклопамид, мосапрамин, илоперидон, палиперидон, амоксапин, амперосид, пероспирон, 30 карпипрамин, клокапрамин, тетрабеназин, литий).

Анксиолитики включают, но не ограничены этим, бензодиазепины (диазепам, хлордиазепоксид, медазепам, оксазепам, калия хлоразепат, лоразепам, адиназолом, бромазепам, клобазам, кетазолом, празепам, алпразолом, галазепам, пиназепам, камазепам, нордазепам, флудиазепам, этиллофлазепат, этизолом, 35 клотиазепам, коксазолом, тофизолам), производные дифенилметана (гидроксизин,

каптодиам), карбаматы (мепробамат, эмилкамат, мебутамат), производные дибензобициклооктадиена (бензохинон), азаспирод-дионы (буспирон), другие агенты (мефеноксалон, гедокарнил, этифоксин, фабомотизол, триметозин), производные, действующие через усиление ГАМК<sub>A</sub>-опосредованного ингибирования, или соединения, действующие на серотониновый рецептор, и другие ГАМКэргические агенты (такие как отрицательные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, например – басмисанил, положительные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, например – RG7816) (здесь и далее ГАМК – гамма-аминомасляная кислота).

Седативные гипнотики или наркотики включают, но не ограничены этим, барбитураты (пентобарбитал, амобарбитал, бутобарбитал, барбитал, апробарбитал, секобарбитал, талбутал, винилбитал, винбарбитал, циклобарбитал, гептабарбитал, репозал, метогекситол, гексобарбитал, тиопентал, эталлобарбитал, аллобарбитол, проксибарбитал), альдегиды (хлоралгидрат, хлоралодол, ацетилглицинамида хлоралгидрат, дихлоралфеназон, паральдегид), бензодиазепины (флуразепам, нитразепам, флунитразепам, эстазолам, триазолам, лорметазепам, темазепам, мидазолам, бротизолам, квазепам, лопразолам, доксефазепам, цинолазепам), производные пиперидиндиона (глутетимд, метиприлон, пиритилдион), циклопирролоновые производные бензодиазепина (зопиклон, золпидем, залеплон, эсзопиклон), агонисты мелатониновых рецепторов (мелатонин, рамелтеон) или другие гипнотики и седативные средства (метаквалон, клонетиазол, бромизовал, карбромал, скополамин, пропиомазин, тиклофос, этхлорвинол, корень валерианы, гексапропимат, бромиды, апронал, валноктамид, метилпентинол, ниапразин, дексмедетомидин).

Психоаналептики включают, но не ограничены этим, психостимуляторы или антидепрессанты.

Психостимуляторы включают, но не ограничены этим, симпатомиметики центрального действия (амфетамин, дексамфетамин, метамфетамин, метилфенидат, пемолин, фенкамфамин, модафинил, фенозолон, атомоксетин, фенетиллин, дексметилфенидат, лиздексамфетамин), ноотропные средства или другие психостимуляторы (кофеин, пропентофиллин, меклофеноксат, пиритинол, пирацетам, деанол, фипексид, цитоколин, оксирацетам, пирисуданол, линопирдин, низофенон, анирацетам, ацетилкарнитин, идебенон, пролинтан, пипрадрол, прамирацетам, адрафинил, винпроцетин, такрин, донепезил, ривастигмин, галантамин, ипидакрин, мемантин, мебикар, фенибут).

Антидепрессанты включают, но не ограничены этим, неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (дезипрамин, имипрамин, имипрамина оксид, кломипрамин, опипрамол, тримипрамин, лофепрамин, дибензепин, амитриптилин, нортриптилин, протриптилин, доксефин, иприндол, мелитрацен, 5 бутриптилин, досулепин, амоксапин, диметакрин, аминептин, мапротилин, квинупрамин), серотониновые модуляторы и стимуляторы (вилазодон, вортиоксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (зимелдин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, алапроклат, флувоксамин, этоперидон, циталопрам, эсциталопрам), неселективные гидразидные ингибиторы 10 моноаминоксидазы (изокарбоксазид, ниаламид, фенелзин, транилципромин, ипрониазид, ипроклозид), негидразидные ингибиторы моноаминоксидазы (моклубемид, толосатон) или другие агенты (окситриптан, триптофан, миансерин, номифензин, тразодон, нефазодон, минаприн, бифемелан, виллоксазин, оксафлозан, миртазапин, медилоксамин, тианептин, пивагабин, венлафаксин, милнаципран, 15 ребоксетин, пиразидол, дулоксетин, агомелатин, десвенлафаксин, бупропион, гепирон, экстракт травы зверобоя).

Антигипертензивные средства включают, но не ограничены этим, блокаторы  $\beta$ -рецепторов, тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция антагонисты ангиотензиновых рецепторов 20 (лозартан), алкалоиды раувольфии (ресциннамин, резерпин, десерпидин, метосерпидин, биэтаксерпин), метилдопа, агонисты имидазолиновых рецепторов (клонидин, гуанфацин, толонидин, моксонидин, рилменидин), ганглиоблокирующие антиадренергические агенты (производное сульфония триметафан, вторичный и третичный амин мекамиламин), антиадренергические агенты периферического действия, блокаторы альфа-адренорецепторов (празозин, индорамина, тримазозин, 25 доксазозин, урапидил), производные гуанидина (бетанидин, гуанетидин, гуаноксан, дебризохин, гуаноклор, гуаназодин, гуаноксабенз), агенты, действующие на гладкую мускулатуру артериол, производное тиазида диазоксид, производные гидразинофталазина (дигидралазин, гидралазин, эндралазин, кадралазин), 30 производное пиримидина миноксидил, производное нитроферрицианида нитропруссид, производное гуанидина пинацидил, не относящийся к алкалоидам раувольфии алкалоид вератрум, ингибитор тирозингидроксилазы метирозин, ингибитор моноаминоксидазы паргилин, антагонист серотонина кетансерин или другие антигипертензивные препараты (бозентан, амприсентан, ситаксентан, 35 мацитентан, риоцигуат) и комбинация этих веществ с диуретиком.

Спазмолитики или противоспазматические средства включают, но не ограничены этим, миорелаксанты периферического действия, алкалоиды кураре, производные холина, другие четвертичные аммониевые миорелаксанты (панкуроний, галламин, векуроний, атракуроний, гексафлуроний, пипекурония  
5 бромид, доксакурия хлорид, фазадиния бромид, рокурония бромид, мивакурия бромид, цисатракурий, ботулинемический токсин), миорелаксанты, действующие на центральную нервную систему, сложные эфиры карбаминовой кислоты (фенпробамат, каризопродол, метокарбамол, стирамат, фебарбамат), производные оксазола, тиазина и триазина (хлормезанон, хлорзоксазон), простые эфиры,  
10 относящиеся к антигистаминным средствам (орфенадрин, гвайфенезин) и другие гистаминергические агенты (такие как антагонисты/обратные антагонисты гистаминовых  $H_3$  рецепторов, например – ципроксифан, тиоперамид, питолизант, клобенпропит, АВТ-239, конессин, А-349,821, бетагистин), другие агенты центрального действия (баклофен, арбаклофен, тизанидин, придинол, толперизон,  
15 тиоколхикозид, мефенезин, тертазепам, циклобензаприн, фенираמידол, миорелаксант прямого действия дантролен и его производные, соединения, действующие посредством повышения опосредованного ГАМК<sub>A</sub> ингибирования или снижения проводимости  $Na^+$  (фенитоин, карбамазепин, ламотригин, VPA), производные гамма-аминомасляной кислоты (вигабатрин, габапентин), другие  
20 ГАМКергические агенты (такие как положительные аллостерические модуляторы рецепторов ГАМК<sub>B</sub>, например – ADX71441), сложные эфиры с третичной аминогруппой (оксифенциклимин, камилофин, мебеверин, тримебутин, роциверин, дицикловерин, дигексиверин, дифемерин, пиперидолат), четвертичные аммониевые соединения (бензилон, гликопирроний, оксифеноний, пентиенат, пропантелин,  
25 отилония бромид, метантелин, тридигексетил, изопропамид, гексоциклий, полдин, мепензоат, бевоний, пипензолат, дифеманил, еметония йодид, тиEMONия йодид, прифиния йодид, тимепидия бромид и фенпивериний), амиды с третичными аминогруппами (астра 1397, никофетамид, тиропрамид), папаверин и его производные (дротаверин, моксаверин, этаверин), агенты, действующие на  
30 серотониновые рецепторы (алосетрон, тегасерод, циланстерон, прукалоприд), другие агенты, действующие при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (фенпипран, диизопромин, хлорбензоксамин, пинаверий, феноверин, иданпрамин, проксазол, алверин, трепибутон, изометептен, кароверин, флороглуцинол, силиконы, триметилдифенилпропиламин), сукцинимидные  
35 производные (этосуксимид, гиосциамин, бутилскополамин, метилатропин, метилскополамин, фентоний, циметропия бромид).

Антиэпилептические средства включают, но не ограничены этим, барбитураты и их производные (метилфенобарбитал, фенобарбитал, примидон, барбексаклон, метарбитал), производные гидантоина (эптоин, фенитоин, аминоксидифенилгидантоин) валериановая кислота, мефенитоин, фосфенитоин),  
5 производные оксазолидина (параметадон, триметадон, этадон), производные сукцинимидов (этоксимид, фенсуксимид, месуксимид), производное бензодиазепина клоназепам, производные карбоксамида (карбамазепин, окскарбазепин, руфинамид), производные жирных кислот (вальпроовая кислота, вальпроат, аминомасляная кислота, вигабатрин, прогабид, тиагабин) и другие  
10 антиэпилептические средства (сультам, фенацетид, ламотригин, фелбамат, топирамат, габапентин, фенетидин, леветирацетам, зонисамид, прегабалин, стирипентол, лакосамид, каризбамаат, ретигабин, бриварацетам, бекламид).

Другие агенты включают, но не ограничены этим, лекарственные средства (пробиотики, кислоты / средства, способствующие пищеварению, экстракты трав),  
15 витамины (водорастворимые и жирорастворимые, такие как, но без ограничения этим, витамины А, D3, Е, К, В1, В5, В6, В12, С или их производные) и пищевые добавки (коэнзимы, например – Q10, флавоноиды, например – ресвератрол, лецитин, ненасыщенные жирные кислоты, в том числе жирные кислоты  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6).

Соединения по настоящему изобретению можно также использовать в комбинации с ингибиторами изоэнзима фосфодиэстеразы 5 типа (PDE5; от англ.: phosphodiesterase 5), донорами оксида азота, ингибиторами циклооксигеназы, другими антагонистами V1a рецепторов (такими как балоаптан) или L-аргинином для лечения и/или профилактики болезни или состояния, связанного с функцией V1a рецепторов.  
20

Комбинированная композиция может содержать соединение по настоящему изобретению совместно с другим активным веществом в одной лекарственной форме или по отдельности. Комбинированную композицию можно вводить одновременно, отдельно или последовательно.  
25

Подходящие лекарственные формы включают лекарственные формы для орального, ректального, трансмукозального, трансдермального или кишечного введения; для парентерального введения, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутрикостные инъекции, а также интраартикулярные, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные или интраокулярные инъекции и глазные капли.  
30

Альтернативно, соединения можно вводить местно, а не системно, например – посредством прямой инъекции соединения в почку или сердце, часто – в виде композиции с модифицированным высвобождением. Кроме того, лекарственное средство можно ввести в форме системы с направленной доставкой, например – в  
5 липосоме с поверхностным тканеспецифическим антителом. Липосомы избирательно переносят активное вещество к органу-мишени, которое поглощает его.

Фармацевтическую композицию можно вводить различными путями и в различных фармацевтических формах. Соединение по настоящему изобретению  
10 можно вводить отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, в виде одной дозы или нескольких доз. Доза, необходимая для достижения соответствующего терапевтического эффекта, может варьироваться в широких пределах, и ее всегда необходимо адаптировать к индивидуальным потребностям в соответствии со стадией болезни, состоянием и  
15 массой тела пациента, подлежащего лечению, и его чувствительностью к активному веществу, режимом дозирования и числом ежедневных приемов.

Для простого введения предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция состояла из единиц дозирования, которые содержат количество лекарственного средства, которое необходимо принять за один раз, или небольшое  
20 число кратных количеств, или половину этого количества, треть или четверть. Такими единицами дозирования являются, например, таблетки, которые могут быть снабжены бороздками, отмечающими половину или четверть, которые облегчают разделение таблетки пополам или на четверти, чтобы отмерить требуемое количество лекарственного средства.

Фармацевтические композиции, содержащие активное вещество по настоящему изобретению, обычно содержат от 0,01 мг до 500 мг активного вещества в одной единице дозирования. Конечно же, количество активного вещества в каждой композиции может быть больше или меньше указанного  
25 предела.

Более предпочтительными группами соединений общей формулы (I) являются такие, в которых варианты осуществления кольца A, кольца B, X, Y, Z, R<sup>1</sup>-R<sup>21</sup>, Cy<sup>1</sup>-Cy<sup>3</sup> и m, описанные ниже, необязательно объединены. Все комбинации предпочтительных, более предпочтительных или наиболее предпочтительных вариантов осуществления кольца A, кольца B, X, Y, Z, R<sup>1</sup>-R<sup>21</sup>, Cy<sup>1</sup>-Cy<sup>3</sup> или m,  
30

указанных ниже, также являются предпочтительными, более предпочтительными и наиболее предпочтительными группами соединений формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является 4-6-членным насыщенным карбоциклом.

- 5 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является циклобутильным или циклогексильным кольцом.

- 10 В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является циклогексильным кольцом.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является 4-7-членной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y.

- 15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является 4-7-членной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра.

- 20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является азетидинильным, 1,3-диазетидинильным, пирролидинильным, пиразолидинильным, имидазолидинильным, пиперидинильным, пиперазинильным, азепанильным, 1,3- или 1,4-дiazепанильным кольцом, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y.

- 25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является азетидинильным, 1,3-диазетидинильным, пирролидинильным, пиразолидинильным, имидазолидинильным, пиперидинильным, пиперазинильным, азепанильным, 1,3- или 1,4-дiazепанильным кольцом, причем  
30 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо А в соединениях общей формулы (I) является азетидин-1,3-

диильным, пиперидин-1,4-диильным или пиперазин-1,4-диильным кольцом, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y или к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной арильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной фенильной группой.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной гетероциклической группой.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной тетрагидрофуранильной, тетрагидропиранильной, пирролидинильной, пиперидинильной, пиперазинильной, морфолиний или азабицикло[2.2.2]октильной группой.

20 В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является тетрагидрофуран-3-ильной, тетрагидропиран-4-ильной, пирролидин-1-ильной группой, пирролидин-1-ил-2-оном, пиперидин-1-ильной, 4-метил-пиперазин-1-ильной, морфолин-4-ильной или 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ильной группой.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной гетероарильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной одиночной 6- или 5-членной моногетероарильной группой.

30 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является необязательно замещенной пиридинильной, пиримидинильной или изоксазолильной группой.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является пиридин-2-ильной, пиридин-3-ильной, 3-хлорпиридин-2-ильной, 3-метил-пиридин-2-ильной, пиримидин-2-ильной или 5-метил-изоксазол-3-ильной группой.

5 В некоторых наиболее предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения кольцо В в соединениях общей формулы (I) является пиридин-2-ильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является группой -O-, если присутствует кольцо В.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является группой -C(O)-, если присутствует кольцо В.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является группой -CH<sub>2</sub>-, если присутствует кольцо В.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является -NH-, если присутствует кольцо В.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является группой -C<sub>1-4</sub>алкил-N(R<sup>18</sup>)-, если присутствует кольцо В.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является одинарной связью, если присутствует кольцо В.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является группой -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой или атомом галогена, если кольцо В отсутствует.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, или C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой, если кольцо В отсутствует.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является C<sub>1-3</sub> алкильной группой, если кольцо В отсутствует.

5 В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является метильной, этильной или пропильной группой, если кольцо В отсутствует.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является C<sub>1-3</sub> алкоксигруппой, если кольцо В отсутствует.

10 В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является метоксигруппой или этоксигруппой, если кольцо В отсутствует.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I) является CF<sub>3</sub> группой, если кольцо В отсутствует.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I), если кольцо В отсутствует, относится к одной группе, выбранной из группы, состоящей из группы –N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группы, C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы или атома галогена.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I), если кольцо В отсутствует, относится к одной группе, выбранной из группы, состоящей из диметиламина, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группы и CF<sub>3</sub> группы.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I), если кольцо В отсутствует, относится к двум группам, выбранным из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы и атома галогена.

30 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I), если кольцо В отсутствует, относится к двум группам, выбранным из группы, состоящей из C<sub>1-3</sub> алкильной группы, C<sub>1-3</sub> алкоксигруппы, CF<sub>3</sub> группы и атома фтора.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I), если кольцо В отсутствует, относится к двум группам, выбранным из группы, состоящей из метильной, этильной, пропильной групп, метоксигруппы, этоксигруппы, CF<sub>3</sub> группы и атома фтора.

В некоторых еще более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения Y в соединениях общей формулы (I), если кольцо В отсутствует, относится к двум группам, выбранным из группы, состоящей из метильной, этильной, пропильной групп, метоксигруппы и этоксигруппы.

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является циклобутильным или циклогексильным кольцом, Y относится к одной группе, выбранной из группы, состоящей из группы -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub>, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группы, CF<sub>3</sub> и атома галогена, и кольцо В отсутствует.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является циклобутильным или циклогексильным кольцом, Y относится к двум группам, выбранным из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы и атома галогена, и кольцо В отсутствует.

20 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является циклобутильным или циклогексильным кольцом, Y является -O- или связью, и кольцо В является необязательно замещенным фенильным, пиперидин-1-ильным, морфолин-4-ильным, 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ильным, пиридин-2-ильным, пиридин-3-ильным, 3-хлор-пиридин-2-ильным, 3-метилпиридин-2-ильным, пиримидин-2-ильным или 5-метилизооксазол-3-ильным кольцом.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является циклогексильным кольцом, Y является -O-, и кольцо В является пиридин-2-ильным, пиридин-3-ильным, 3-хлор-пиридин-2-ильным, 3-метилпиридин-2-ильным, пиримидин-2-ильным или 5-метилизооксазол-3-ильным кольцом.

30 В некоторых наиболее предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является

циклогексильным кольцом, Y является -O-, и кольцо В является пиридин-2-ильным кольцом.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является азетидин-1,3-диильным, пиперидин-1,4-диильным или пиперазин-1,4-диильным кольцом, причем  
5 кольцо А соединено через азот кольца с Y или с триазольным кольцом 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра, Y является -O- или связью, и кольцо В является необязательно замещенным фенильным, пиперидин-1-ильным, морфолин-4-ильным, 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ильным, пиридин-2-ильным, пиридин-  
10 3-ильным, 3-хлор-пиридин-2-ильным, 3-метилпиридин-2-ильным, пиримидин-2-ильным или 5-метилизооксазол-3-ильным кольцом.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является пиперидин-1,4-диильным или пиперазин-1,4-диильным кольцом, причем кольцо А  
15 соединено через азот кольца с Y или с триазольным кольцом 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра, Y является -O- или связью, и кольцо В является пиридин-2-ильным или пиридин-3-ильным кольцом.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) кольцо А является циклобутильным, циклогексильным или пирролидинильным кольцом, Y является -C(O)-, и кольцо В  
20 является пирролидин-1-ильным, пиперидин-1-ильным, морфолин-4-ильным, 4-метил-пиперазинильным или пиридин-3-ильным кольцом.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения В-Y-A в соединениях общей формулы (I) совместно обозначает 3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил],  
25 1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он-8-ил, замещенный в 3-ем положении C<sub>1.4</sub> алкильной группой, или 2-азаспиро[4.5]декан-1-он-8-ил, замещенный во 2-м положении C<sub>1.4</sub> алкильной, арильной или гетероарильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения В-Y-A в соединениях общей формулы (I) совместно обозначает 3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил],  
30 (5S,8S)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он-8-ил, (5R,8R)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он-8-ил, (5R,8R)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он или (5S,8S)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является атомом водорода.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является атомом галогена.

5 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является атомом хлора, брома или фтора.

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является атомом хлора.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является  $C_{1-4}$  алкильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является метильной группой.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является  $C_{1-4}$  алкоксигруппой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является  $C_{1-4}$  метоксигруппой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является  $CF_3$  группой.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения  $R^1$  в соединениях общей формулы (I) является CN группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^3$  является  $NR^4R^5$ ,  $OR^6$  группой или атомом галогена.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой,  $OR^6$  группой или атомом галогена.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой,  $OR^6$  группой или атомом галогена.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой или  $OR^6$  группой, и абсолютная конфигурация углерода в положении 5 в 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновом ядре является (*R*) конфигурацией.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой или  $OR^6$  группой, и абсолютная конфигурация углерода в положении 5 в 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновом ядре является (*S*) конфигурацией.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой или  $OR^6$  группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  и  $R^5$  являются атомами водорода.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является изопропильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  и  $R^5$  являются  $C_{1-4}$  алкильными группами.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$

является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  и  $R^5$  независимо являются метильными, этильными или изопропильными группами.

5 В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  и  $R^5$  являются метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является ОН-замещенной  $C_{1-4}$  алкильной группой.

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является гидроксиметильной или гидроксипропановой группой.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является галогензамещенной  $C_{1-4}$  алкильной группой.

20 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является трифторзамещенной  $C_{1-2}$  алкильной группой.

25 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является метилциклопропильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является 4-фторфенилзамещенной метильной или этильной группой.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,

замещенной  $NR^8R^9$  группой, причем  $R^8$  и  $R^9$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или  $C(O)OR^{21}$  группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной  $NR^8R^9$  группой, причем  $R^8$  является атомом водорода,  $R^9$  является  $C(O)OR^{21}$  группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной  $NR^8R^9$  группой, причем  $R^8$  и  $R^9$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является аминометильной или аминоэтильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является диметиламинометильной или диметиламиноэтильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $Cu^1$ .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является циклобутильной, циклопентильной, циклогексильной, 4,4-дифтор-циклогексильной, оксетан-2-ильной или тетрагидропиранильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является пиридин-2-ильной, пиримидин-2-ильной или пиазин-2-ильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой, причем  $R^7$  является метильной, этильной или изопропильной группой.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой, причем  $R^7$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной OH, CN, галогеном,  $Su^3$  или группой  $NR^{11}R^{12}$ .

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой, причем  $R^7$  является метильной, этильной или изопропильной группой, замещенной OH, CN или тремя атомами фтора.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой, причем  $R^7$  является метильной или этильной группой, замещенной группой  $NR^{11}R^{12}$ , причем  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомами водорода или метильными группами, или  
20  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют морфолин-4-ил или 4-метил-пиперазин-1-ил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой, причем  $R^7$  является аминометильной группой.  
25

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой, причем  $R^7$  является диметиламинометильной группой.

30 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$

группой, причем  $R^7$  является фенильной группой и/или  $\text{NH}_2$ -замещенной метильной группой.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  группой, причем  $R^7$  является трет-бутоксигруппой.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  группой, причем  $R^7$  является винильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  группой, причем  $R^7$  является  $\text{C}_3$  группой.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  группой, причем  $R^7$  является 4-фторфенильной, циклопропильной, циклобутильной, дигалоциклобутильной или циклогексильной, оксетанильной, тетрагидропиран-4-ильной, 4-метил-пиперидинильной или 5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$  группой, причем  $R^7$  является диметиламиногруппой.

25 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода или метильной группой,  $R^5$  является  $\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{10}$  группой, причем  $R^{10}$  является метильной группой,  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -трет-бутильной или диметиламиногруппой.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $\text{NR}^4\text{R}^5$  группой, причем  $R^4$  является атомом водорода или  $\text{C}_{1-4}$  алкильной группой,  $R^5$  является  $\text{C}_{2-4}$  алкинильной группой.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  является метильной группой,  $R^5$  является пропаргильной группой.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, содержащий необязательно один или более гетероатомов, выбранных из O, S или N.

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  группой, причем  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, 1,3-оксазолидин, 1,3-тиазолидин или тиоморфолин-1,1-оксид.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является атомом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является метильной, этильной или изопропильной группой.

20

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является метильной группой.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной OH-группой или атомом галогена.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является замещенной атомом хлора или фтора метильной или этильной группой.

30

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является циклопропил-метильной группой.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной  $C_{1-4}$  алкоксигруппой.

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является метокси-этильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной  $C_{1-4}$  алкил-S(O)<sub>2</sub> группой.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является метилсульфонил-этильной группой.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является метильной или этильной группой, замещенной группой  $NR^{11}R^{12}$ , причем  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомом водорода или метильной группой.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является метильной или этильной группой, замещенной группой  $NR^{11}R^{12}$ , причем  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют морфолин-4-ил.

30 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является диметиламино-этильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$

группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой.

5 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является метильной, этильной или трет-бутильной группой.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной CN.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является цианометильной группой.

15 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замещенной группой  $NR^{19}R^{20}$ .

20 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является диметиламино-метильной группой.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является группой  $Su^3$ .

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является дигалогензамещенной циклоалкильной группой.

30 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является группой  $NR^{16}R^{17}$ ,

причем  $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо являются атомами водорода,  $C_{1-4}$  алкильными группами или необязательно замещенными арильными группами.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является группой  $C(O)R^{13}$ , причем  $R^{13}$  является группой  $NR^{16}R^{17}$ , причем  $R^{16}$  и  $R^{17}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют пиперидин или пирролидин.

10 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является  $Si(CH_3)_2$ -трет-бутильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является  $C_{2-4}$  алкинильной группой.

15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является пропаргильной группой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^3$  является  $NR^4R^5$  или  $OR^6$  группой.

20 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^3$  является  $OR^6$  группой.

25 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I) один из радикалов  $R^2$  и  $R^3$  является метильной или изопропильной группой, тогда как второй является  $OR^6$  группой, причем  $R^6$  является атомом водорода.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода, и  $R^3$  является атомом галогена.

30 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода, и  $R^3$  является атомом фтора.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, и  $R^3$  является атомом галогена.

5 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют группу  $-O-(CH_2)_m-O-$ , и  $m = 2, 3$  или  $4$ .

В некоторых более предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют группу  $-O-(CH_2)_m-O-$ , и  $m = 2$ .

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют оксогруппу.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $=N-OH$  группу.

15 Несмотря на то, что изобретение было описано в связи с некоторыми вариантами его осуществления, некоторыми предпочтительными, более предпочтительными или наиболее предпочтительными вариантами осуществления, объем изобретения не ограничен конкретной указанной формой, напротив, он включает альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть  
20 включены в сущность и объем настоящего изобретения, определенные формулой изобретения. Примеры альтернативных пунктов формулы изобретения, направленных на соединения по настоящему изобретению, могут включать:

(1) Соединения общей формулы (1), описанные выше или в любом другом варианте осуществления.

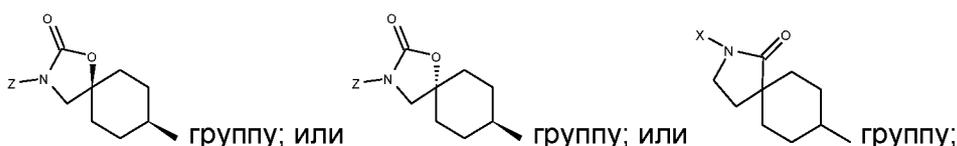
25 (2) Соединение, описанное в пункте (1) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^1$  является атомом водорода, фтора, хлора, брома, метильной группой, метоксигруппой,  $CF_3$  или  $CN$  группой.

(3) Соединение, описанное в пункте (1) или пункте (2) или в любом другом варианте осуществления, в котором

30 - кольцо А является 3-6-членным насыщенным карбоциклом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N;

- кольцо В является необязательно замещенной 5- или 6-членной моногетероарильной группой, 6-10-членным ароматическим карбоциклом или 4-7-членным насыщенным, моноциклическим, бициклическим, конденсированным и/или содержащим внутренние мостики гетероциклом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из О, S или N;

- или В-У-А- совместно представляют собой 3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил]; или



X является изопропильной группой;

10 Z является метильной группой.

(4) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (3) или в любом другом варианте осуществления, в котором кольцо В является необязательно замещенной 6-членной моногетероарильной группой, фенильной группой или 5-6-членным насыщенным моноциклическим гетероциклом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, S или N.

(5) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (4) или в любом другом варианте осуществления, в котором У является группами -О-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>18</sup>)- или одинарной связью, если кольцо В присутствует, и R<sup>18</sup> является атомом водорода или метильной группой.

20 (6) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (5) или в любом другом варианте осуществления, в котором кольцо А является 4-6-членной насыщенной карбоциклической группой или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, присоединенным через азот кольца к У или к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-  
25 а][1]бензазепинового ядра.

(7) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (6) или в любом другом варианте осуществления, в котором кольцо А является циклогексильной группой, У является -О-, кольцо В является пиридин-2-илом, и R<sup>1</sup> является атомом хлора.

(8) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (6) или в любом другом варианте осуществления, в котором кольцо А является пиперидином, пиперазином или пирролидином, Y является -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>- или одинарной связью, кольцо В является пиридином, пиперидином, тетрагидрофураном или тетрагидропираном, и R<sup>1</sup> является атомом хлора.

(9) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (3) или в любом другом варианте осуществления, в котором Y является группой -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, C(O)OC<sub>1-4</sub> алькильной группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкокси группой или атомом галогена, и кольцо В отсутствует.

(10) Соединение, описанное в пункте (9) или в любом другом варианте осуществления, в котором кольцо А является 4-6-членной насыщенной карбоциклической группой.

(11) Соединение, описанное в пункте (10) или в любом другом варианте осуществления, в котором Y является одной группой, выбранной из группы, состоящей из группы -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группы, C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы и атома галогена.

(12) Соединение, описанное в пункте (10) или в любом другом варианте осуществления, в котором Y является двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы и атома галогена.

(13) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (12) или в любом другом варианте осуществления, в котором R<sup>2</sup> является атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой, и R<sup>3</sup> является группой NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

(14) Соединение, описанное в пункте (13) или в любом другом варианте осуществления, в котором R<sup>2</sup> является атомом водорода.

(15) Соединение, описанное в пункте (14) или в любом другом варианте осуществления, в котором R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо являются атомами водорода, C(O)R<sup>7</sup> группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной OH группой, галогеном, циклоалкилом, необязательно замещенным арилом или NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> группой.

(16) Соединение, описанное в пункте (15) или в любом другом варианте осуществления, в котором R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются атомами водорода.

(17) Соединение, описанное в пункте (15) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой.

5 (18) Соединение, описанное в пункте (15) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^4$  и  $R^5$  являются  $C_{1-4}$  алкильными группами.

(19) Соединение, описанное в пункте (15) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C(O)R^7$  группой.

10 (20) Соединение, описанное в пункте (14) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $Su^1$ .

(21) Соединение, описанное в пункте (14) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^4$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^5$  является  $S(O_2)R^{10}$  группой.

15 (22) Соединение, описанное в пункте (14) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, содержащий необязательно 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N.

20 (23) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (12) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^2$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;  $R^3$  является  $OR^6$  группой.

(24) Соединение, описанное в пункте (23) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^2$  является атомом водорода.

(25) Соединение, описанное в пункте (24) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^6$  является атомом водорода.

25 (26) Соединение, описанное в пункте (24) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^6$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой.

(27) Соединение, описанное в пункте (24) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^6$  является  $C(O)R^{13}$  группой.

30 (28) Соединение, описанное в любом из пунктов с (13) по (27) или в любом другом варианте осуществления, в котором абсолютная конфигурация углерода в

положении 5 в 5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновом ядре является (*R*) конфигурацией.

(29) Соединение, описанное в любом из пунктов с (13) по (27) или в любом другом варианте осуществления, в котором абсолютная конфигурация углерода в положении 5 в 5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновом ядре является (*S*) конфигурацией.

(30) Соединение, описанное в любом из пунктов с (1) по (12) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $-O-(CH_2)_m-O-$  группу, оксогруппу или  $=N-OH$  группу, и  $m$  равно 2, 3, 4 или 5.

(31) Соединение, описанное в пункте (30) или в любом другом варианте осуществления, в котором  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $-O-(CH_2)_m-O-$  группу, и  $m$  равно 2.

Предпочтительной группой соединений общей формулы (I) по настоящему изобретению являются, например, следующие соединения, и/или их соли, и/или их сольваты, и/или их гидраты, и/или их полиморфы, и/или их биологически активные метаболиты, и/или их неактивные предшественники (пролекарства):

1. *трет*-бутил[8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат,
2. 8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,
3. *N*-[8-хлор-1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]ацетамид,
4. *N*-(8-хлор-1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)-2-метилпропанамид,
5. *трет*-бутил {8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамат,
6. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,
7. (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

8. (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
9. *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамид,
- 5 10. *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамид,
11. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамид,
12. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
10 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамид,
13. (2*S*)-2-амино-*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамид,
14. (2*R*)-2-амино-*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамид,
- 15 15. *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидроксиацетамид,
16. 3-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-1,1-диметилмочевина,
17. *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
20 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-диметилглицинамид,
18. *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}метансульфонамид,
19. *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид,
- 25 20. *N*'-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N,N*-диметилсульфамид,
21. 8-хлор-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

22. 8-хлор-*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
23. 8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 5 24. 8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
25. (5*S*)-8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
26. (5*R*)-8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 10 27. 8-хлор-*N*-циклобутил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
28. 8-хлор-*N*-(оксетан-3-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 15 29. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
30. 8-хлор-*N*-(4,4-дифторциклогексил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 20 31. 8-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин гидрохлорид,
32. 8-метокси-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
33. *трет*-бутил {1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат,
- 25 34. 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин гидрохлорид,
35. *N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

36. *N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
37. 8-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 5 38. 8-метил-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
39. 8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
40. 8-бром-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 10 41. 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
42. 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 15 43. 8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
44. 8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
45. 8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 20 46. 8-бром-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
47. 1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 25 48. 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,
49. 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,

50. 5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
51. 5-(циклопропилметокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 5 52. 5-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
53. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
54. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,
- 10
55. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
56. (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
- 15 57. (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
58. 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
59. 5-(циклопропилметокси)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 20
60. 2-((8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)окси)-*N,N*-диметилэтанамин,
61. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 25 62. 8'-бром-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
63. 1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],

64. 8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,
65. 8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
- 5 66. 1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрил,
67. (5*S*)-8-хлор-*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
68. (5*S*)-*N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамид,
- 10 69. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
70. [*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](пирролидин-1-ил)метанон,
- 15 71. 8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,
72. 8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
73. (*цис*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он,
- 20 74. 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
75. (*транс*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он,
- 25 76. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид,
77. (5*S*)-8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

78. (5S)-8-хлор-N-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
79. 8'-хлор-1'-[1-(пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 5 80. *N*-{(5S)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-4-фторбензамид,
81. 8'-бром-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
82. 5-(пропан-2-иламино)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-  
10 дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-8-карбонитрила трифторацетат,
83. (5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
84. 1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-  
15 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрил,
85. [*транс*-4-(8'-бром-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин)-1'-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанон,
86. метил *транс*-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексана карбоксилат,
- 20 87. 8-бром-1-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,
88. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
89. 1'-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-  
25 диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрил,
90. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
91. 8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,

92. [транс-4-(8-бром-5-гидрокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанон,
93. 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол,
- 5 94. 1'-(1,4'-биперидин-1'-ил)-8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин],
95. трет-бутил [1-(1,4'-биперидин-1'-ил)-8-хлор-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат,
96. 8'-фтор-1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин],
- 10 10 97. (5S)-8-хлор-N-(4-фторбензил)-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,
98. N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}проп-2-енамид,
- 15 99. (5R)-8-хлор-N-этил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,
100. (5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,
- 20 101. (5R)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,
102. 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-он,
103. (5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,
- 25 104. (5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,
105. 8-хлор-5-(пропан-2-илокси)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,

106. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксепан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
107. 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
- 5 108. [*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин)-1'-ил)циклогексил](морфолин-4-ил)метанон,
109. 5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
110. 8-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6'*H*)-он,
- 10 111. 8-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
112. *трет*-бутил {8-хлор-1-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат,
- 15 113. 8-хлор-1-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
114. 8-хлор-1-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
115. (5*r*,8*r*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин)-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он,
- 20 116. (5*r*,8*r*)-8-(8-хлор-5-гидрокси-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он,
117. (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 25 118. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилпропанамид,
119. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклопропанкарбоксамид,

120. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилпропанамид,
121. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклобутанкарбоксамид,
- 5 122. (5*S*)-8-хлор-5-(морфолин-4-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
123. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилпропанамид,
124. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилпропанамид,
- 10 125. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклобутанкарбоксамид,
126. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклопропанкарбоксамид,
- 15 127. (5*S*)-8-хлор-5-(пиперидин-1-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
128. (5*S*)-*N*-(бутан-2-ил)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
129. (5*s*,8*s*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он,
- 20 130. 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
131. 8-хлор-5-этокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 25 132. (5*R*)-8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
133. (5*S*)-8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,

134. 8-фтор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
135. 8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 5 136. 2-({8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}окси)этанол,
137. (5*S*)-8-хлор-*N,N*-диэтил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
138. 8-хлор-*N*-метил-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 10 139. *трет*-бутил {8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат,
140. *трет*-бутил 4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат,
- 15 141. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*D*-валинамид,
142. *трет*-бутил {1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат,
143. *трет*-бутил {8-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат,
- 20 144. 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
145. 8-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 25 146. 8-фтор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
147. 8-фтор-*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

148. *N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
149. 8'-фтор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 5 150. *N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
151. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид,
152. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилбутанамид,
- 10 153. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметил-β-аланинамид,
154. (5*S*)-8-хлор-*N*-циклопентил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 15 155. 8'-хлор-1'-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
156. 8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он,
157. 8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 20 158. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилбутанамид,
159. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидрокси-2-метилпропанамид,
- 25 160. (5*S*)-8-хлор-*N*-этил-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
161. (5*S*)-8-хлор-*N*-(2-метилпропил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

162. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин] гидрохлорид,
163. 8-хлор-*N,N*-диметил-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 5 164. 8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
165. (5*S*)-8-хлор-*N*-(2,2-диметилпропил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
- 10 166. [*транс*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил](4-метилпиперазин-1-ил)метанон,
167. (5*R*)-8-хлор-5-(морфолин-4-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
168. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамид,
- 15 169. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидрокси-2-метилпропанамид,
170. 8-хлор-5-метокси-1-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 20 171. 8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
172. 8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
173. 8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
- 25 174. (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
175. 8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,

176. (5*R*)-8-фтор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
177. (5*S*)-8-фтор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 5 178. 8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
179. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметил-β-аланинамид,
180. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид,
- 10 181. 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол,
182. 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 15 183. 8-хлор-5-метокси-1-[*цис*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
184. 8-хлор-5-метокси-1-[1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
185. 8-хлор-5-метокси-1-[1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 20 186. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-цианоацетамид,
187. [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)пирролидин-1-ил](пиридин-3-ил)метанон,
- 25 188. 8'-хлор-1'-{1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
189. [3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)пирролидин-1-ил](пиридин-2-ил)метанон,

190. *транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-*N,N*-диметилциклогексанамин,
191. 8-хлор-5-метокси-1-(1'*H*,3'*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,
- 5 192. 8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5-метокси-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,
193. *N*-[*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил]пиридин-2-амин
194. *N*'-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-  
10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-*N,N*-диметилэтан-1,2-диамин,
195. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ила ацетат,
196. 2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)этанол,
- 15 197. 8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,
198. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин],
199. (5*S*)-8-хлор-*N*-(циклопропилметил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,  
20
200. *N*'-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-1-метилпиперидин-4-карбоксамид,
201. *N*'-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-  
25 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2,2,2-трифторацетамид,
202. 8-хлор-5-(2-метоксиэтокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин,
203. 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

204. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
205. 8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 5 206. 8-хлор-5-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
207. 8-хлор-5-[2-(метилсульфонил)этокси]-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
208. 8-хлор-*N*-гидрокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-  
10 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-имин,
209. (5*S*)-8-хлор-*N*-метил-*N*-(проп-2-ин-1-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
210. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
15 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-3,3-дифторциклобутанкарбоксамид,
211. 8-хлор-5-(проп-2-ин-1-илокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
212. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
20 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил 4,4-дифторциклогексана карбоксилат,
213. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил 3,3-дифторциклобутана карбоксилат,
214. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
25 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-4,4-дифторциклогексана карбоксамид,
215. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил цианоацетат,
216. 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил *N,N*-диметилглицинат,

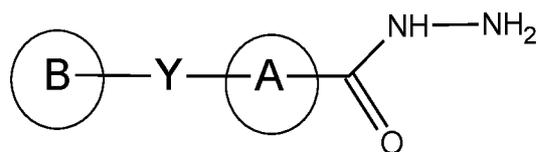
217. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2,2-трифторацетамид,
218. 1-[*цис*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил]пирролидин-2-он,
- 5 219. 1-[*транс*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил]пирролидин-2-он,
220. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-3,3-дифторциклобутана карбоксамид,
- 10 221. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-4,4-дифторциклогексана карбоксамид,
222. 8-хлор-5-метокси-1-[*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 15 223. 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
224. (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
225. *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-3-метилоксетан-3-карбоксамид,
- 20 226. *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-3-метилоксетан-3-карбоксамид,
227. *транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-*N*-(4-метоксибензил)циклогексанамин,
- 25 228. *трет*-бутил [2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)этил]карбамат,
229. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 30 230. *транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метилциклогексанамин,

231. 8'-хлор-1'-[1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
232. 8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 5 233. 8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
234. 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-метилциклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
235. 8'-хлор-1'-[*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-10 диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
236. 8'-хлор-1'-[*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
237. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 15 238. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
239. 8'-хлор-1'-[1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
240. 8'-хлор-1'-(*цис*-4-этил-4-метоксициклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-20 2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
241. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
242. 8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 25 243. 8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
244. 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

245. 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,
246. 8'-хлор-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 5 247. 8-хлор-5-метокси-1-[(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
248. 8-хлор-5-метокси-1-[(3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
249. 8'-хлор-1'-[(3*S*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
- 10 250. 8'-хлор-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин],
251. 8-хлор-5-метокси-1-[(3*S*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин,
- 15 252. 8'-хлор-1'-[(3*S*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин] и
253. 8-хлор-5-метокси-1-[(3*S*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин.

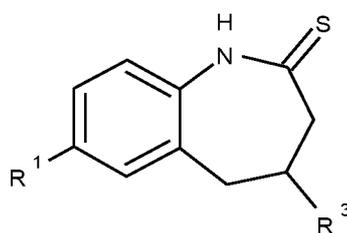
Настоящее изобретение также относится к синтезу соединений общей формулы (I). Соответственно, соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно получить одним из следующих способов:

Если в соединении формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является –NHВос или –OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-трет-бутильной группой, и кольцо А является циклоалкильной группой или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, то соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению получают посредством реакции соединений общей формулы (II)



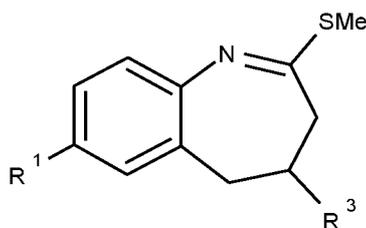
(II)

5 в которой кольцо В и Y являются такими, как определено выше для общей формулы (I), и кольцо А является циклоалкильной группой или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, и соединений общей формулы (III)



(III)

в которой R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I), R<sup>2</sup> является атомом водорода, R<sup>3</sup> является –NHВос или –OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-трет-бутильной группой, или соединений общей формулы (IV)



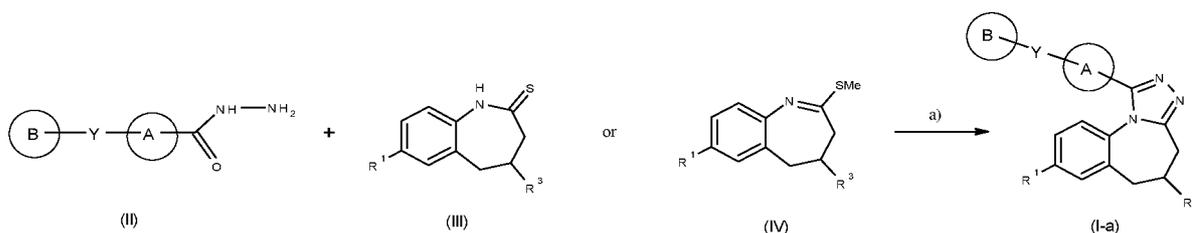
(IV)

10

в которой R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I), R<sup>2</sup> является атомом водорода, R<sup>3</sup> является –NHВос или –OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-трет-бутильной группой.

Процедура показана подробно на Схеме 1:

## Схема 1



\*Здесь и далее на схемах и в структурных формулах Me означает метил

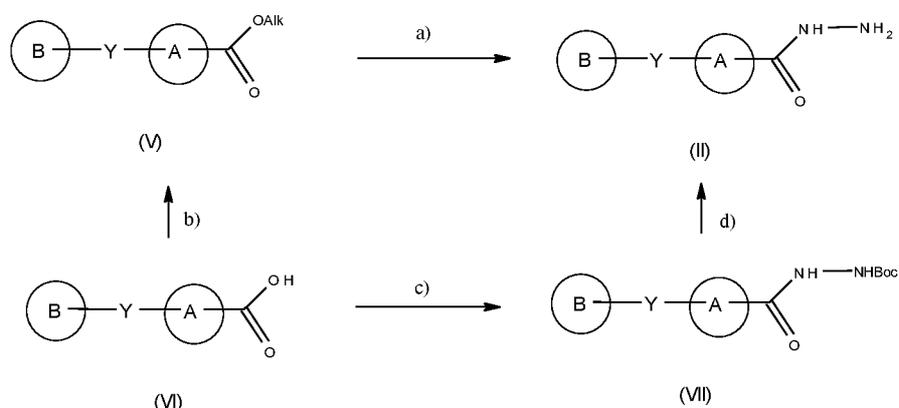
5 Во время стадии а) Схемы 1 гидразид кислоты общей формулы (II) реагирует с бензазепинтионом общей формулы (III) или метилсульфанильными производными бензазепина общей формулы (IV). Реакцию предпочтительно проводят в подходящем растворителе при температуре кипения растворителя, необходимое время реакции лежит в диапазоне от 4 до 150 часов. Подходящие  
10 растворители включают ксилол, н-бутанол, 1,4-диоксан.

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- i) реакция (II) и (III) в ксилоле при 140°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 20 часов до 150 часов, или
- 15 ii) реакция (II) и (III) в н-бутаноле при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 20 часов до 50 часов, или
- iii) реакция (II) и (III) в 1,4-диоксане при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов, или
- iv) реакция (II) и (IV) в ксилоле в присутствии каталитического хлористого  
20 водорода при 140°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов, или
- v) реакция (II) и (IV) в 1,4-диоксане в присутствии каталитического хлористого водорода при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов.

25 Синтез гидразидов кислот общей формулы (II) можно осуществить различными способами (Схема 2):

Схема 2



Во время стадии а) Схемы 2 проводят реакцию сложных эфиров карбоновых кислот общей формулы (V) с гидразином гидратом в подходящем спирте при температуре кипения растворителя с получением гидразидов кислот общей формулы (II) или во время стадии с) проводят реакцию карбоновых кислот общей формулы (VI) с *трет*-бутилкарбазатом и защитную группу полученного защищенного гидразидного производного карбоновой кислоты общей формулы (VII) удаляют кислотой (стадия d).

10 Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

стадия а) метанол или этанол, гидразина гидрат, температура рефлюкса, от 4 часов до 50 часов;

стадия b) метанол, тионилхлорид, от 0°C до 25°C, от 4 часов до 24 часов;

15 стадия с) *трет*-бутил-карбамат, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид, 1-гидроксibenзотриазола гидрат, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия d) хлористый водород в этилацетате, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.

20

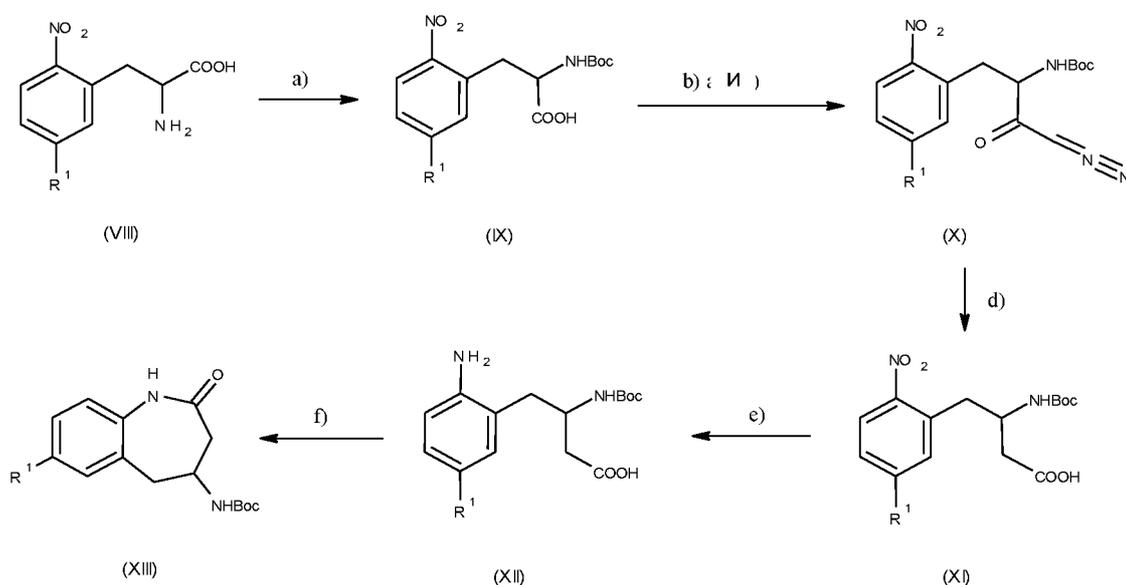
Сложные эфиры карбоновых кислот общей формулы (V) и карбоновые кислоты общей формулы (VI) либо являются коммерчески доступными, либо их можно получить способами, описанными в Примерах.

Если в соединениях общей формулы (I)  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I),  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $-NH\text{Boc}$ , то тионовые производные бензазепина общей формулы (III) и метилсульфанильные производные бензазепина общей формулы (IV) можно получить с использованием следующих способов:

Ключевое промежуточное производное бензазепина общей формулы (XIII) можно получить согласно следующим Способу А (Схема 3) и Способу В (Схема 4):

### Способ А

#### Схема 3



10

Во время стадии а) Схемы 3 аминогруппу аминокислотного производного общей формулы (VII), которое является коммерчески доступным, либо его можно получить способами, описанными в Примерах, в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), защищают *tert*-бутоксикарбонильной защитной группой, затем с полученным таким образом защищенным производным аминокислоты (IX), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), проводят реакцию Арндта-Эйстерта (Arndt, F., Eistert, B. *Chem Ber* 1935, 68(1):200-208) в две стадии: вначале проводят реакцию хлорида кислоты, полученного *in situ* из соединения общей формулы (IX), с диазометаном (стадии b) и с) с получением diazosоединения общей формулы (X), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), которое во время стадии d) в присутствии соли серебра преобразуют в производное аминокислоты общей формулы (XI), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей

15

20

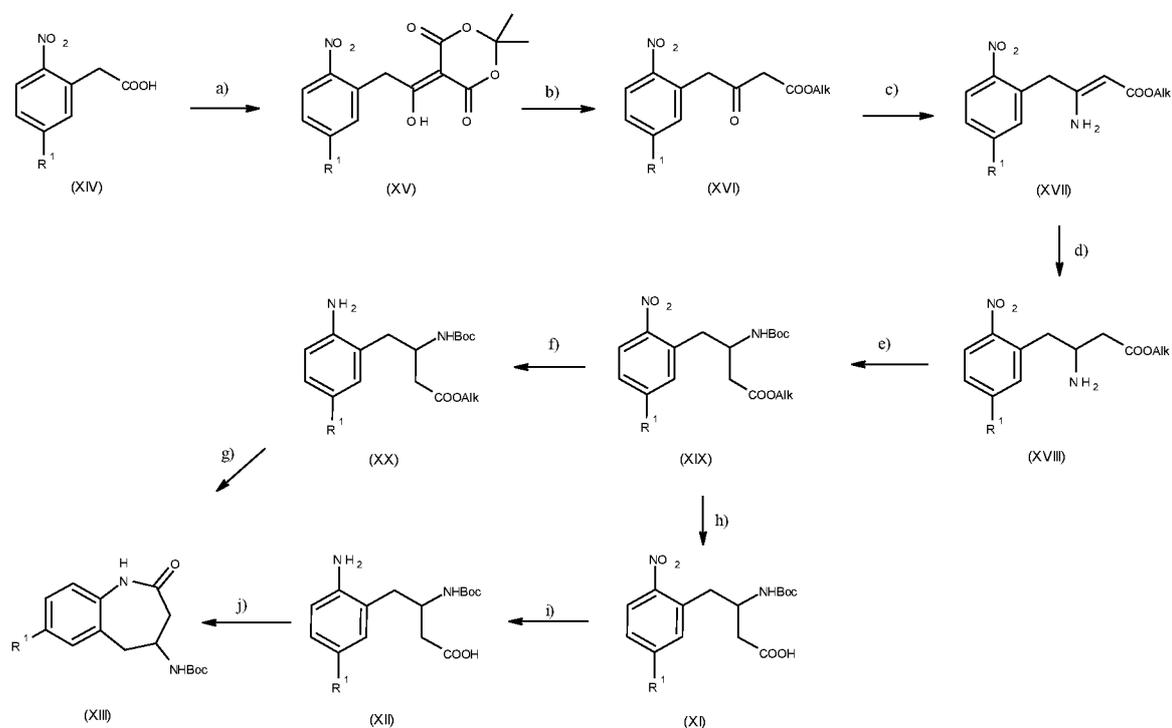
формулы (I). Нитрогруппу последнего соединения восстанавливают (стадия e) с получением амина общей формулы (XII), в котором R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I), который замыкают в кольцо за счет использования реагента, способного формировать амидную связь (стадия f)), с  
 5 получением производного бензазепина общей формулы (XIII), в котором R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- стадия a) ди-*трет*-бутилдикарбонат, 1,4-диоксан, водный раствор гидроксида  
 10 натрия, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия b) изобутилхлорформиат, триэтиламин, диэтиловый эфир, -30°C, от 15 минут до 45 минут;
- стадия c) раствор диазометана в простом эфире, от -30°C до 0°C, от 1 часа до 3 часов;
- 15 стадия d) бензоат серебра, 1,4-диоксан, вода, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия e) i) борогидрид натрия, метанол, хлорид никеля, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или
- ii) гидрогенизация в присутствии Pt/C катализатора, толуол, комнатная  
 20 температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия f) *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид, 1-гидроксибензотриазола гидрат, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.

## Способ В

## Схема 4



- 5 Во время стадии а) Схемы 4 проводят реакцию производного фенилуксусной кислоты общей формулы (XIV), которое является коммерчески доступным или может быть получено способами, описанными в Примерах, в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), с кислотой Мельдрума с
- 10 определено выше для общей формулы (I), после чего проводят реакцию этого соединения с подходящим спиртом (стадия b)) с получением кетозфирного производного общей формулы (XVI), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой; это последнее соединение посредством добавления ацетата аммония преобразуют в соединение
- 15 общей формулы (XVII), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, которое восстанавливают во время стадии d) и получают аминное соединение общей формулы (XVIII), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, аминогруппу которого
- 20 защищают *трет*-бутоксикарбонильной группой (стадия e)) с получением соединения общей формулы (XIX), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой. Нитрогруппу

последнего соединения восстанавливают во время стадии f) и полученное при этом соединение общей формулы (XX), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, замыкают в кольцо в присутствии подходящего основания (стадия g)) с получением соединения формулы (XIII), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I).

Соединение формулы (XIII) можно также получить посредством гидролиза соединения общей формулы (XIX), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, в присутствии подходящего основания (стадия h)), и преобразования полученного соединения формулы (XI), в котором  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), в соединение общей формулы (XIII) через стадии, указанные в Способе А (стадия i) Способа В идентична стадии e) способа А, а стадия j) способа В идентична стадии f) Способа А).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- стадия a) кислота Мельдрума, ацетонитрил, *N,N*-диизопропилэтиламин, пивалоилхлорид, 4-диметиламинопиридин, от 20°C до 50°C, от 4 часов до 6 часов;
- стадия b) метанол, толуол, от 110°C до 120°C, от 1 часа до 6 часов;
- стадия c) ацетат аммония, метанол, комнатная температура, от 20 часов до 75 часов или при 60°C от 5 часов до 20 часов;
- стадия d) триацетоксиборогидрид натрия, уксусная кислота, комнатная температура, от 2 часов до 48 часов;
- стадия e) бикарбонат натрия, метанол, ди-*трет*-бутилдикарбонат, от 5°C до 25°C, от 1 часа до 20 часов;
- стадия f) i) гидрогенизация в присутствии Pt/C катализатора, толуол, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или
- ii) гидрогенизация в присутствии Pt/C катализатора, метанол, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия g) i) метанол, метоксид натрия, комнатная температура, от 2 часов до 20 часов, или

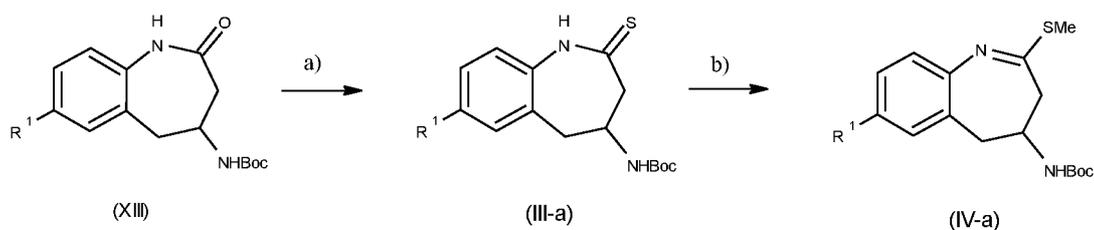
ii) тетрагидрофуран, *трет*-бутоксид калия, от 0°C до 25°C, от 2 часов до 20 часов;

5 стадия h) гидроксид лития, метанол, вода, тетрагидрофуран, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.

Тионовые производные бензазепина общей формулы (III) и метилсульфанильные производные бензазепина общей формулы (IV) получают (Схема 5) посредством реакции соединения общей формулы (XIII), полученного

10 Способом А или Способом В

Схема 5



в котором R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I), с реагентом Лавессона (стадия a)), затем полученный бензазепин-тион общей формулы (III-a), в котором R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I), метилируют (стадия b)) с получением метилсульфанильного производного бензазепина общей формулы (IV-a), в котором R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I).

15

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

20

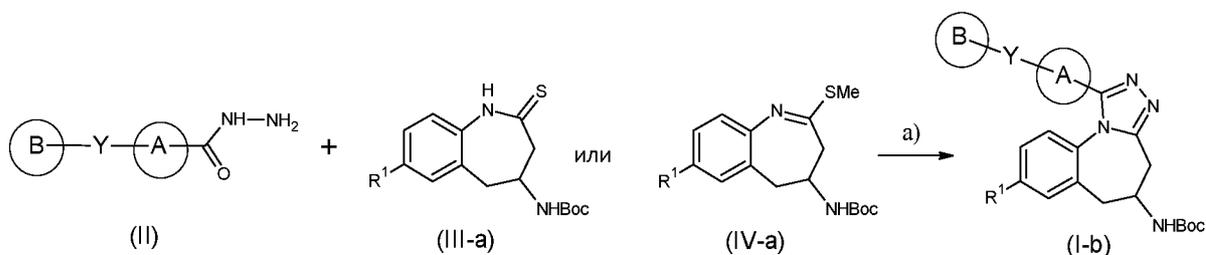
стадия a) i) реагент Лавессона, пиридин, от 90°C до 120°C, от 4 часов до 20 часов, или

ii) реагент Лавессона, тетрагидрофуран, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

25 стадия b) йодометан, карбонат калия, ацетон, комнатная температура, от 4 часов до 24 часов.

Соединения общей формулы (I-b) получают в реакции соединения общей формулы (III-a) или соединения общей формулы (IV-a) с соединением общей формулы (II) (Схема 6)

Схема 6



10 в котором кольцо В, Y, R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А присоединено к Y через азот кольца.

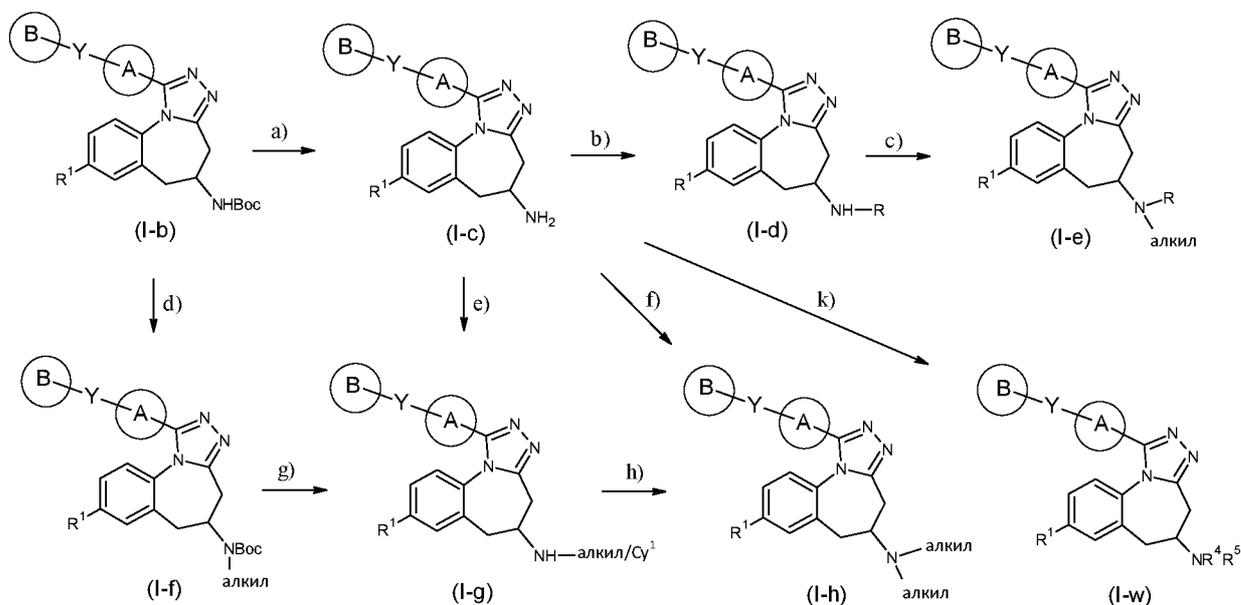
Предпочтительными вариантами осуществления стадии а) Схемы 6 являются, например, следующие:

- 15
- i) реакция (II) и (III-a) в ксилоле при 140°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 20 часов до 150 часов, или
  - ii) реакция (II) и (III-a) в н-бутаноле при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 20 часов до 50 часов, или
  - iii) реакция (II) и (III-a) в 1,4-диоксане при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов, или
  - iv) реакция (II) и (IV-a) в ксилоле в присутствии каталитического хлористого водорода при 140°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов, или
  - 20 v) реакция (II) и (IV-a) в 1,4-диоксане в присутствии каталитического хлористого водорода при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов.

25 Полученные при этом соединения общей формулы (I-b) по желанию можно также преобразовать в другое соединение общей формулы (I) известными способами с введением новых заместителей, и/или с модификацией или удалением

существующих заместителей, и/или с образованием солей, и/или с высвобождением основания из солей, и/или с получением энантиомеров из рацемических смесей. Это подробно проиллюстрировано в Схеме 7:

Схема 7



Защитную группу соединения общей формулы (I-b) можно удалить в подходящей кислой среде (стадия a)), полученные при этом соединения общей формулы (I-c), в которой кольцо B, Y, R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо A является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо A через азот кольца присоединено к Y, можно сульфонировать или ацилировать (стадия b)), а соединения общей формулы (I-d), в которых R является группой C(O)R<sup>7</sup> или S(O<sub>2</sub>)R<sup>10</sup>, как определено в общей формуле (I) в отношении R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>, можно необязательно алкилировать (стадия c)); при этом получают соединения общей формулы (I-e). Затем алкилирование (стадия d)) соединений общей формулы (I-b) с последующей депротекцией (стадия g)) дает моноалкильные производные общей формулы (I-g), которые можно преобразовать посредством дальнейшего алкилирования (стадия h)) в диалкильные производные общей формулы (I-h). две алкильные группы могут быть различными и/или идентичными. Моноалкильные или Су<sup>1</sup> производные общей формулы (I-g) можно также получить посредством восстановительного аминирования (стадия e)) из аминного производного общей формулы (I-c). Диалкильные производные общей формулы (I-h) можно также получить из аминных производных общей формулы (I-c) посредством

10

15

20

восстановительного аминирования (стадия f)), если две алкильные группы являются идентичными. Соединения общей формулы (I-w), в которой R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, можно также получить из соединений общей формулы (I-c) (стадия k)) с использованием подходящего дигалогенового соединения в присутствии основания. Чистые энантиомеры можно получить посредством хиральной ВЭЖХ или хирального разрешения из соединений общей формулы (I-c), из которых также можно получить ацильные и/или алкильные производные. Если соединение общей формулы (I-c) является чистым энантиомером, то получают хиральное соединение общей формулы (I-b) для получения дальнейших хиральных моноалкильных производных. В общих формулах (I-e), (I-f), (I-g) и (I-h) термин «алкил» относится к необязательно замещенной C<sub>1-4</sub> алкильной группе, как определено в общей формуле (I) в отношении R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup>, и в общей формуле (I-g) Су<sup>1</sup> является таким, как определено в общей формуле (I).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

стадии а) и г) хлористый водород в этилацетате, комнатная температура, от 1 часа до 20 часов;

стадия б) i) сульфонилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

ii) сульфонилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

iii) ацилхлорид, пиридин, при комнатной температуре от 4 часов до 20 часов, или

iv) ацилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

v) ангидрид кислоты, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

vi) кислота,  $N,N,N',N'$ -тетраметил- $O$ -(1H-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат,  $N,N$ -диметилформаимид,  $N,N$ -диизопропилэтиламин или триэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

5 vii) кислота,  $N$ -(3-диметиламинопропил)- $N'$ -этилкарбодиимида гидрохлорид,  $N,N$ -диизопропилэтиламин,  $N,N$ -диметилформаимид, 1-гидроксibenзотриазола гидрат, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадии c), d) и h) алкилгалид, гидрид натрия, тетрагидрофуран или  $N,N$ -диметилформаимид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

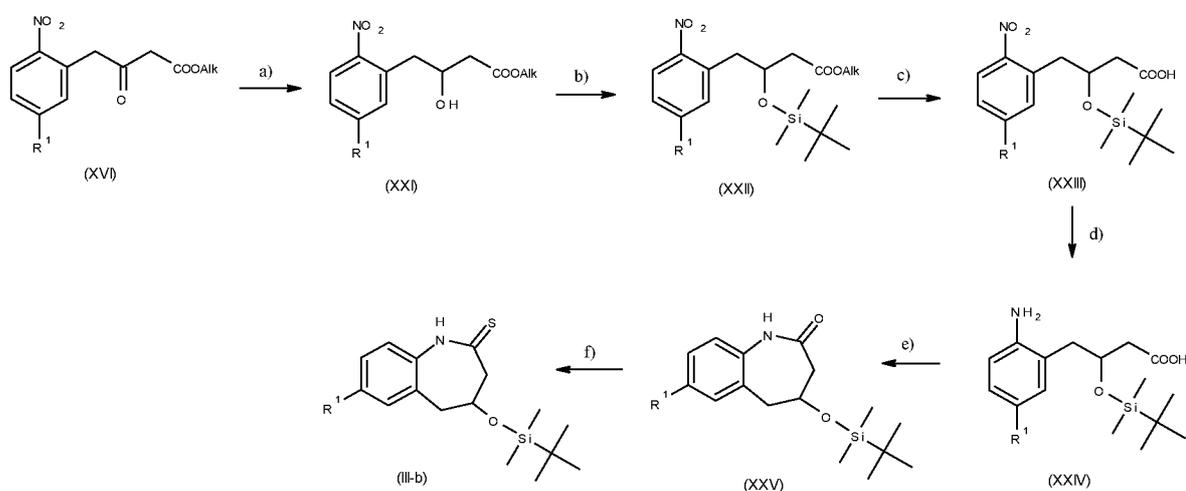
10 стадия e) альдегид или кетон, 1,2-дихлорэтан, уксусная кислота, триацетоксиборогидрид натрия, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия f) альдегид или кетон, метанол, уксусная кислота, триацетоксиборогидрид натрия, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

15 стадия k) дигалогеновое производное,  $N,N$ -диметилформаимид, карбонат цезия, от 20°C до 60°C, от 10 часов до 30 часов.

Если в соединении общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2$ -*трет*-бутильной группой, то бензазепин-тионовые производные общей формулы (III) можно получить с использованием способа согласно Схеме 8:

Схема 8



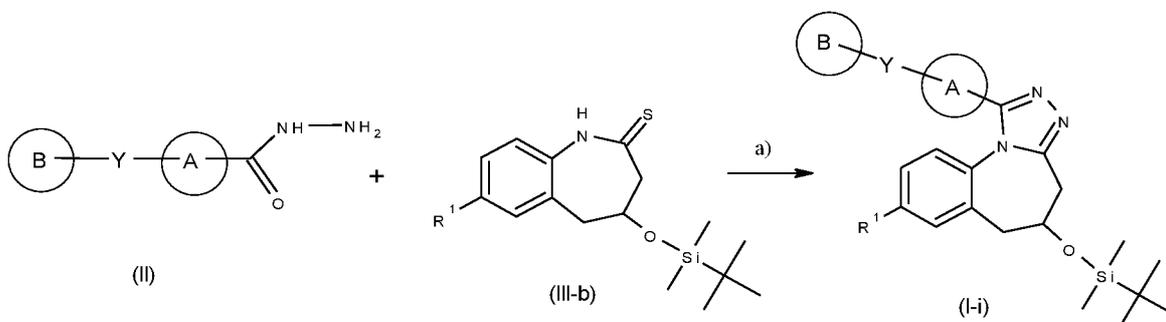
Кетогруппу сложного кетозфира общей формулы (XVI), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, восстанавливают (стадия а)), а затем гидроксильную группу соединения общей формулы (XXI, в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, защищают силильной защитной группой (стадия b)) с получением соединения общей формулы (XXII), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой. Сложноэфирную группу последнего соединения гидролизуют (стадия с)), затем нитрогруппу полученного соединения общей формулы (XXIII), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), восстанавливают (стадия d)) с получением аминного производного общей формулы (XXIV), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), которое замыкают в кольцо с использованием реагента, способного формировать амидную связь (стадия e)), с получением бензазефина общей формулы (XXV), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и проводят его реакцию с реагентом Лавессона (стадия f)) с получением бензазепин-тионового производного общей формулы (III-b), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- стадия а) борогидрид натрия, метанол, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия b) 1*H*-имидазол, *трет*-бутил-диметилхлорсилан, *N,N*-диметилформамаид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия с) гидроксид лития, метанол, вода, тетрагидрофуран, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия d) гидрогенизация в присутствии Pt/C катализатора, толуол, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия e) *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N,N*-диметилформамаид, 1-гидроксибензотриазола гидрат, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия f) реагент Лавессона, пиридин, 120°C, от 4 часов до 20 часов.

Соединения общей формулы (I-i) можно получить посредством проведения реакции соединений общей формулы (III-b) и соединений общей формулы (II) (Схема 9):

Схема 9



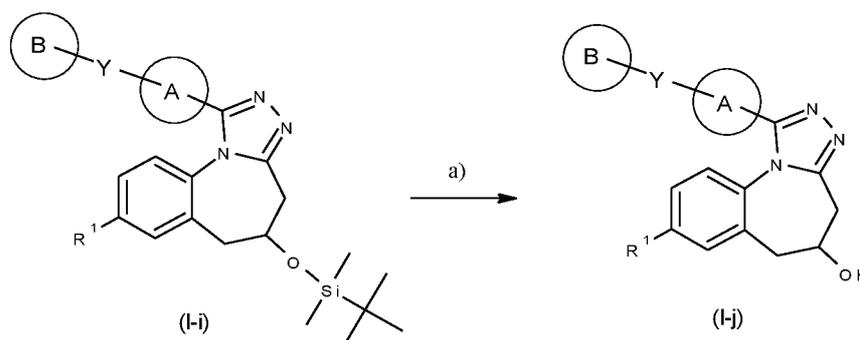
где кольцо B, Y, R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо A является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо A через азот кольца присоединено к Y.

10 Предпочтительным вариантом осуществления является, например, следующий:

стадия а) ксилол при 140°C в течение от 20 часов до 120 часов.

Силильную защитную группу соединений общей формулы (I-i) удаляют (Схема 10) с получением гидроксильных производных общей формулы (I-j),

Схема 10

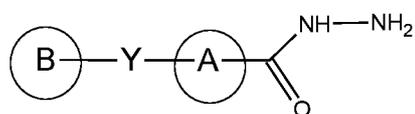


где кольцо B, Y, R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо A является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо A через азот кольца присоединено к Y.

Предпочтительным вариантом осуществления является, например, следующий:

стадия а) тетрабутиламмония фторид, тетрагидрофуран, комнатная температура, от 3 часов до 10 часов.

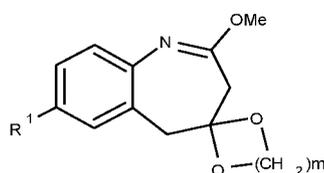
- 5 Если в соединении формулы (I)  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $-O-(CH_2)_m-O-$  группу, и кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, то соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению получают посредством проведения реакции соединений формулы (II)



(II)

10

в которой кольцо В и Y являются такими, как определено выше для общей формулы (I), и кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, с полученным *in situ* соединением общей формулы (XXVI)



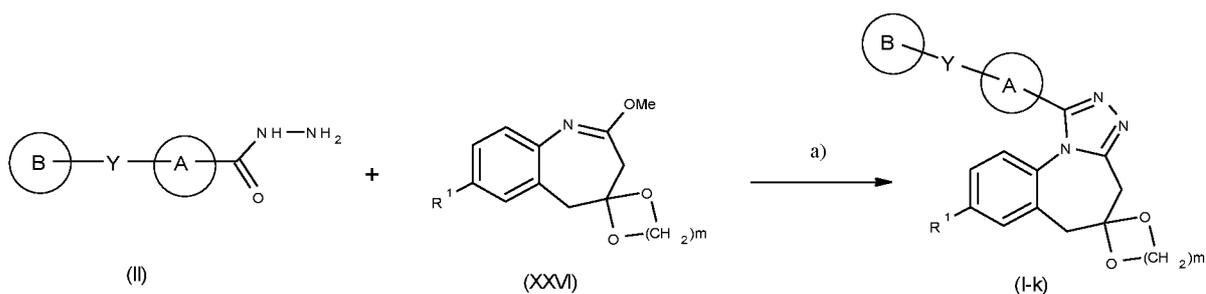
(XXVI)

15

в которой  $R^1$  и  $m$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I).

Способ подробно проиллюстрирован на Схеме 11:

Схема 11



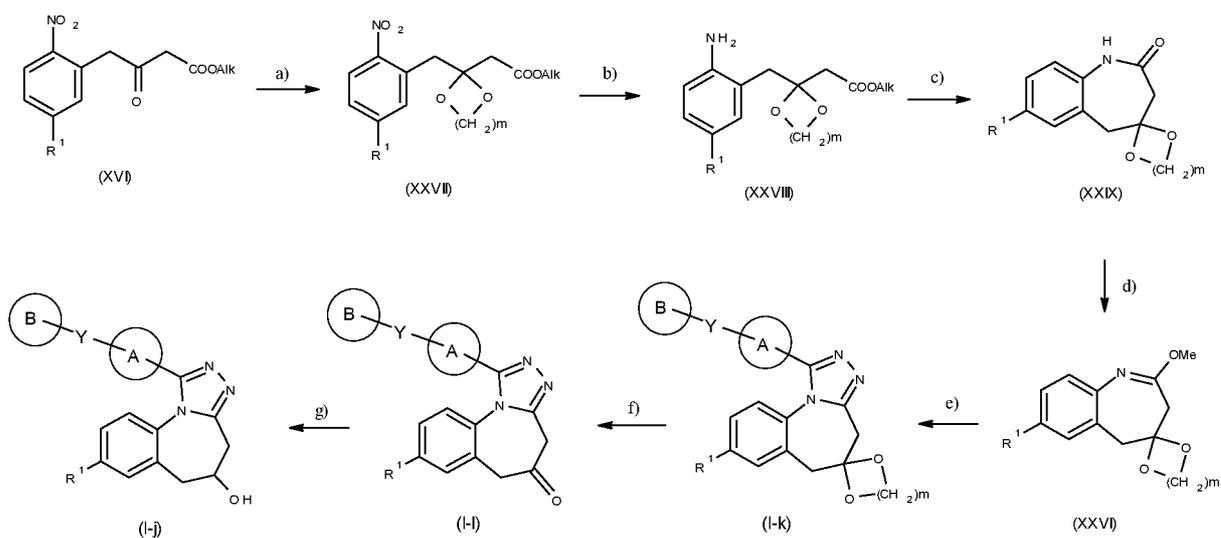
20

Предпочтительным вариантом осуществления является, например, следующий:

стадия а) дихлорметан, трифторуксусная кислота, триметилоксония тетрафторборат, 40°C, от 20 часов до 40 часов.

5 Метоксибензазепиновые производные общей формулы (XXVI) можно получить способом, изображенным на Схеме 12:

Схема 12



10 Кетогруппу сложного кетозфира общей формулы (XVI) защищают подходящим  $\alpha,\omega$ -C<sub>2-5</sub> диолом (стадия а)) с последующим восстановлением нитрогруппы соединения общей формулы (XXVII), в которой R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, с получением соединения общей формулы (XXVIII) (стадия б)), в которой R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является C<sub>1-4</sub> алкильной группой; последнее соединение замыкают в кольцо в присутствии подходящего основания (стадия с)) с получением бензазепина общей формулы (XXIX), в которой R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, из которого посредством метилирования (стадия d)) получают метоксибензазепиновое производное формулы (XXVI), в которой R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а Alk является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, и без выделения проводят реакцию последнего соединения с гидразидом кислоты общей формулы (II) (стадия е)), в которой кольцо В и Y являются такими, как определено выше для общей

15

20

формулы (I), кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, с получением соединения общей формулы (I-k), в которой кольцо В, Y, R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, после удаления кетальной защитной группы (стадия f)) получают оксосоединение общей формулы (I-l), в которой кольцо В, Y, R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y, затем последнее соединение восстанавливают (стадия g)) с получением гидроксипроизводного общей формулы (I-j), в которой кольцо В, Y, R<sup>1</sup> и m являются такими, как определено выше для общей формулы (I), и кольцо А является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к Y.

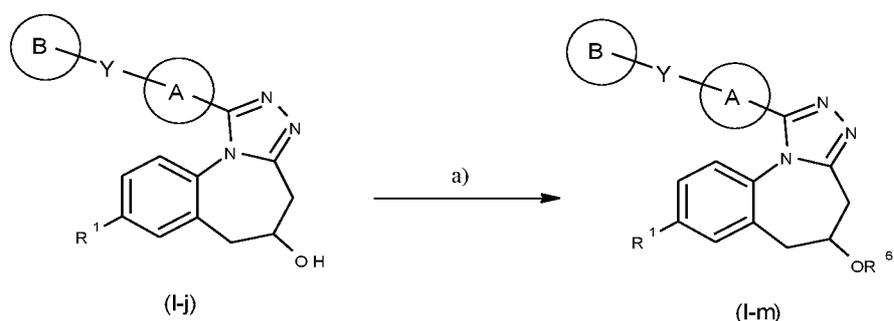
Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- стадия а) триметилортоформиат, метанол, этиленгликоль, паратолуолсульфоновая кислота, 50°C, от 50 часов до 100 часов;
- стадия б) гидрогенизация в присутствии Pt/C катализатора, толуол, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия с) тетрагидрофуран, трет-бутоксид калия, комнатная температура, от 2 часов до 20 часов;
- стадия d) дихлорметан, трифторуксусная кислота, триметилоксония тетрафторборат, комнатная температура, от 20 часов до 25 часов;
- стадия е) гидразид кислоты формулы (II), дихлорметан, 50°C, от 6 часов до 20 часов;
- стадия f) метанол, соляная кислота, 70°C, от 2 часов до 6 часов;
- стадия g) метанол, борогидрид натрия, от 0°C до 25°C, от 2 часов до 4 часов.

Соединения формулы (I-k) по желанию можно также преобразовать в другое соединение общей формулы (I) известными способами с введением новых заместителей и/или с модификацией или удалением существующих заместителей.

Гидроксипроизводные общей формулы (I-j), полученные из соединения общей формулы (I-i) или соединения общей формулы (I-l), по желанию также можно преобразовать в другое соединение общей формулы (I) известными способами с введением новых заместителей, и/или с модификацией или удалением существующих заместителей, и/или с образованием соли, и/или с высвобождением основания из солей, и/или с получением энантиомеров из рацемических смесей. Это подробно проиллюстрировано на Схеме 13:

Схема 13

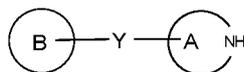


Предпочтительными вариантами стадии а) Схемы 13 являются, например, следующие:

- i) алкилгалид, гидрид натрия, тетрагидрофуран или *N,N*-диметилформамид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или
- ii) ацилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или
- iii) ацилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.

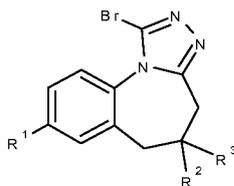
Чистые энантиомеры можно получить посредством хиральной ВЭЖХ из соединений общей формулы (I-j), из которых также можно получить ацильные и/или алкильные производные.

Если в соединении общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $-NHOR$ , или  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $-O-(CH_2)_m-O-$  группу, и кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3а][1]бензазепинового ядра, то соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению получают посредством проведения реакции соединений общей формулы (XXX)



(XXX)

в которой кольцо В и Y являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, и соединений общей формулы (XXXi)



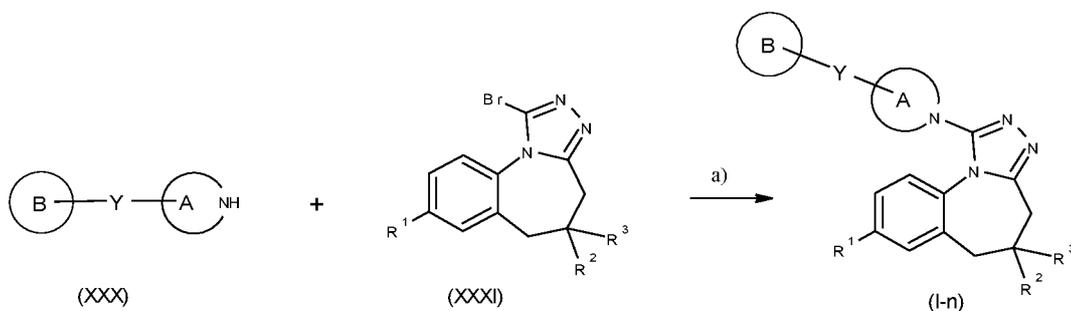
(XXXi)

5

в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I),  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является группой  $-NH\text{Voc}$ , или  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $-O-(\text{CH}_2)_m-O-$  группу, и  $m$  является таким, как определено выше для общей формулы (I).

10

Процедура подробно проиллюстрирована на Схеме 14:

Схема 14

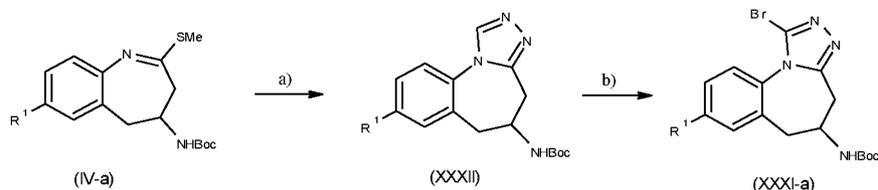
Предпочтительным вариантом осуществления стадии а) Схемы 14 является, например, следующий:

- 15 i) расплав (без растворителя) при температуре, лежащей в диапазоне от  $120^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$ , в течение времени, лежащего в диапазоне от 3 часов до 72 часов.

Аминные производные общей формулы (XXX) являются коммерчески доступными, или их можно получить способами, описанными в Примерах.

Если  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $-NH\text{Boc}$ , то триазолобензазепиновые производные общей формулы (XXXI) можно получить согласно способу, показанному на Схеме 15.

Схема 15



5

Соединения общей формулы (IV-a) реагируют с формилгидразином (стадия а)), и полученное соединение общей формулы (XXXII), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), бромруют (стадия б)), соответственно, получают бромпроизводное общей формулы (XXXI-a), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I).

10

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

стадия а) формилгидразин, 1,4-диоксан,  $90^\circ\text{C}$ , от 3 часов до 10 часов;

стадия б) *N*-бромсукцинимид, тетрагидрофуран,  $70^\circ\text{C}$ , от 10 минут до 60 минут.

15

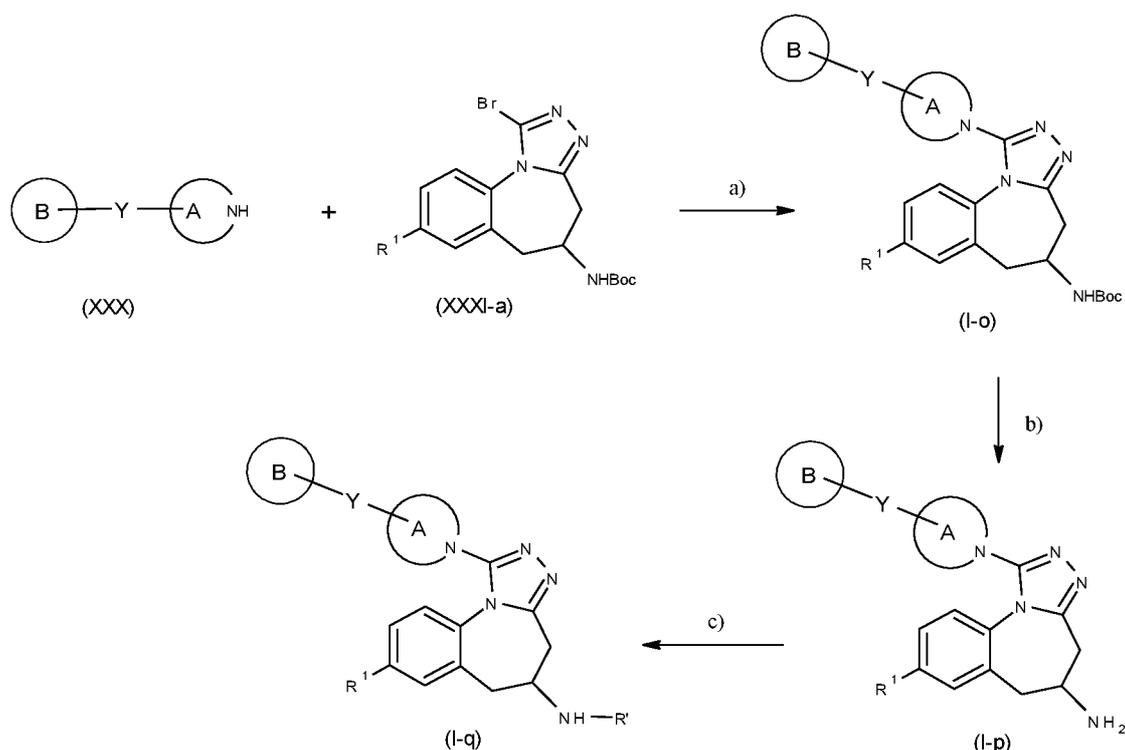
Как показано на Схеме 16, проводят реакцию соединений общей формулы (XXXI-a) с соединением общей формулы (XXX) (стадия а)), в которой кольцо В и Y являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра, удаляют защитную группу с полученного соединения общей формулы (I-o) (стадия б)), затем полученные аминные производные общей формулы (I-p), в которой кольцо В, Y и  $R^1$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А через азот кольца присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра, можно сульфонировать, ацилировать или алкилировать (стадия с)) с получением соединений общей формулы (I-q), в которой кольцо В, Y и  $R^1$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А

30

через азот кольца присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра, и R<sup>1</sup> является необязательно замещенной C<sub>1-4</sub> алкильной группой, C(O)R<sup>7</sup> или S(O<sub>2</sub>)R<sup>10</sup>, как определено в описании R<sup>4</sup> или R<sup>5</sup> в общей формуле (I).

5

Схема 16



Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

стадия а) расплав (без растворителя), температура, лежащая в диапазоне от 120°C до 150°C, от 3 часов до 72 часов;

10 стадия б) хлористый водород в этилацетате, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия с) i) сульфонилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или

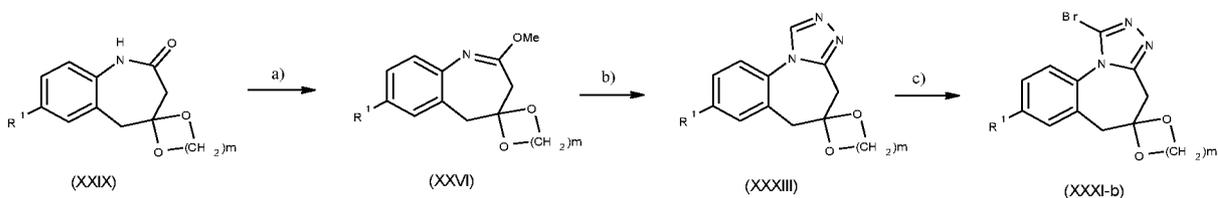
15 ii) сульфонилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или

iii) ацилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

- iv) ацилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или
- 5 v) ангидрид кислоты, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или
- vi) кислота, *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат, *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или
- 10 vii) кислота, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N,N*-диметилформаид, 1-гидроксibenзотриазола гидрат, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или
- 15 viii) алкилгалид, гидрид натрия, тетрагидрофуран или *N,N*-диметилформаид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или
- ix) альдегид или кетон, 1,2-дихлорэтан, уксусная кислота, трицетоксиборогидрид натрия, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.

20 Если  $R^2$  и  $R^3$  совместно образуют  $-O-(CH_2)_m-O-$  группу, то триазолобензазепиновые производные общей формулы (XXXI) можно получить способом согласно Схеме 17:

Схема 17



25

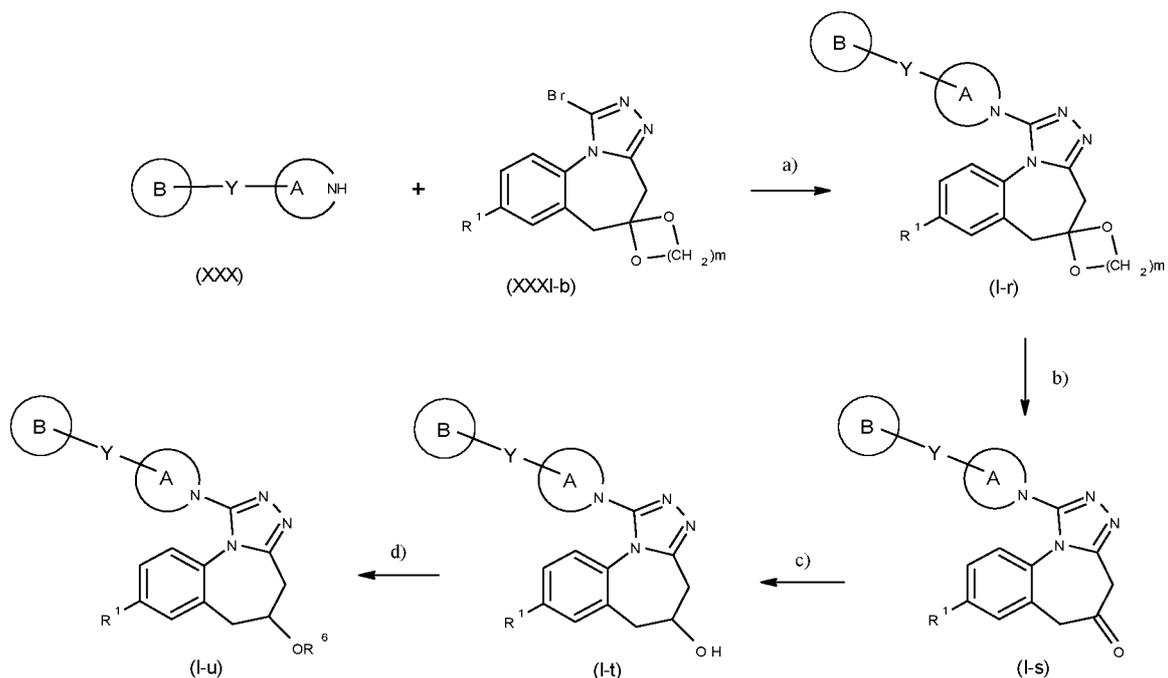
Метоксибензазепиновое производное общей формулы (XXVI), полученное *in situ* из соединения общей формулы (XXIX), реагирует с формилгидразином (стадии a) и b)), и полученные соединения общей формулы (XXXIII), в которой  $R^1$  и  $m$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), бромруют (стадия

с)), при этом получают бромсодержащие соединения общей формулы (XXXI-b), в которой  $R^1$  и  $m$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- 5 стадия а) дихлорметан, трифторуксусная кислота, триметилоксония тетрафторборат, комнатная температура, от 20 часов до 25 часов;
- стадия б) формилгидразин, дихлорметан, 40°C, необязательная замена растворителя на диоксан, 90°C, от 15 часов до 40 часов;
- стадия с) *N*-бромсукцинимид, тетрагидрофуран, 70°C, от 10 минут до 60 минут.
- 10 Согласно Схеме 18, проводят реакцию соединений общей формулы (XXXI-b) с соединениями общей формулы (XXX) (стадия а)), в которой кольцо В и Y являются такими, как определено выше для общей формулы (I), и кольцо А является 4-7-
- 15 членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, защитную группу из полученных соединений общей формулы (I-г) удаляют (стадия б)) и восстанавливают (стадия с)) полученные кетопроизводные общей формулы (I-s), в которой кольцо В, Y,  $m$  и  $R^1$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), и кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А через азот кольца
- 20 присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра, с получением гидроксипроизводных общей формулы (I-t), которые можно ацилировать или алкилировать (стадия d)), при этом получают соединения общей формулы (I-u), в которой кольцо В, Y,  $R^1$  и  $R^6$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), и кольцо А является 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, причем кольцо А
- 25 через азот кольца присоединено к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепинового ядра.

## Схема 18



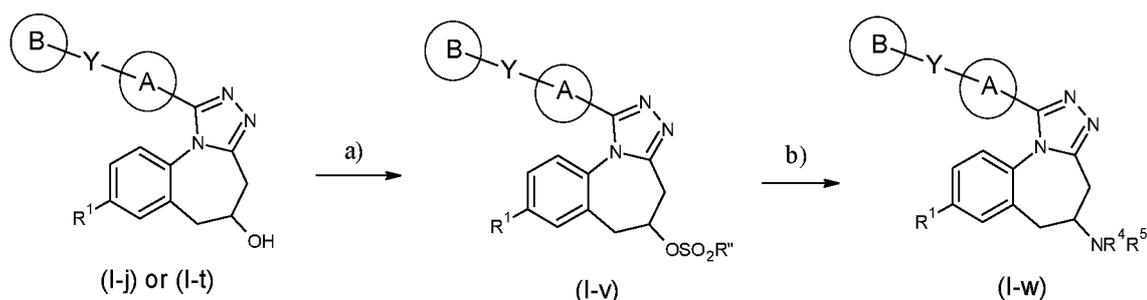
Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- 5 стадия а) расплав (без растворителя), от 130°C до 140°C, от 3 часов до 72 часов;  
 стадия б) метанол, соляная кислота, 70°C, от 2 часов до 6 часов;  
 стадия с) метанол, борогидрид натрия, от 0°C до 25°C, от 2 часов до 4 часов;  
 стадия d) i) ацилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;  
 или
- 10 ii) ацилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;  
 или
- iii) алкилгалид, гидрид натрия, тетрагидрофуран или *N,N*-диметилформаид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.
- 15 Гидроксипроизводные общей формулы (I-t) по желанию можно также преобразовать в другое соединение общей формулы (I) известными способами с введением новых заместителей, и/или с модификацией или удалением существующих заместителей, и/или с образованием солей, и/или с высвобождением основания из солей, и/или с получением энантиомеров из рацемических смесей.

Если в соединении общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $NR^4R^5$ , и  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, то соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению получают способом согласно Схеме 19:

5

Схема 19



в котором соединения общей формулы (I-j) или (I-t) сульфонируют (стадия а) и проводят реакцию полученных соединений общей формулы (I-v), в которой кольцо В, Y, кольцо А и  $R^1$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а  $R''$  является метильной, трифторметильной или 4-метилфенильной группой, с амином формулы  $NHR^4R^5$  (стадия b)), в которой  $R^4$  и  $R^5$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, с получением соединений общей формулы (I-w). Амины формулы  $NHR^4R^5$  являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы известными способами.

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

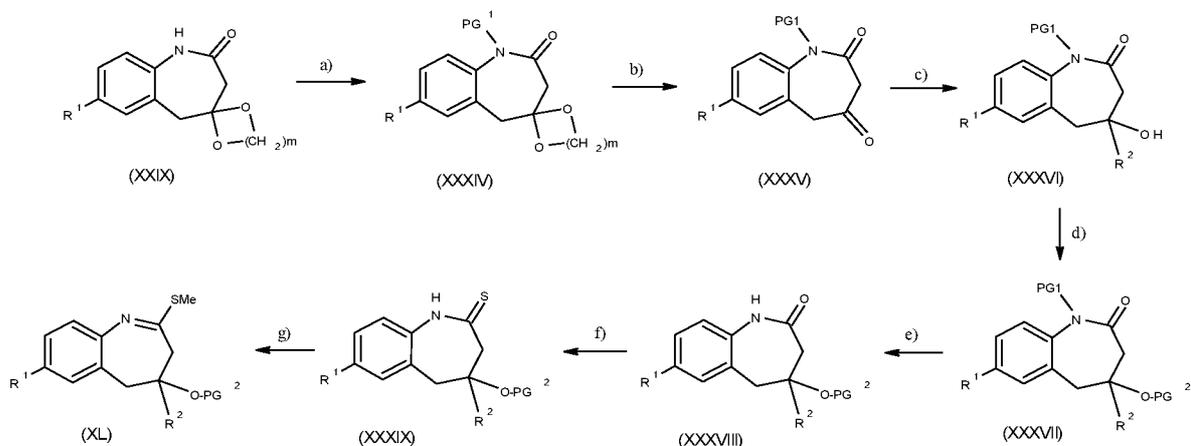
стадия а) i) сульфонилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов; или

ii) сульфонилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия б)  $NHR^4R^5$ , *N,N*-диметилформаид, от 60°C до 120°C, от 4 часов до 24 часов.

Если в соединениях общей формулы (I)  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой,  $R^3$  является  $OR^6$  группой, то соединения общей формулы (I) по настоящему изобретению получают согласно Схемам 20 и 21:

## Схема 20

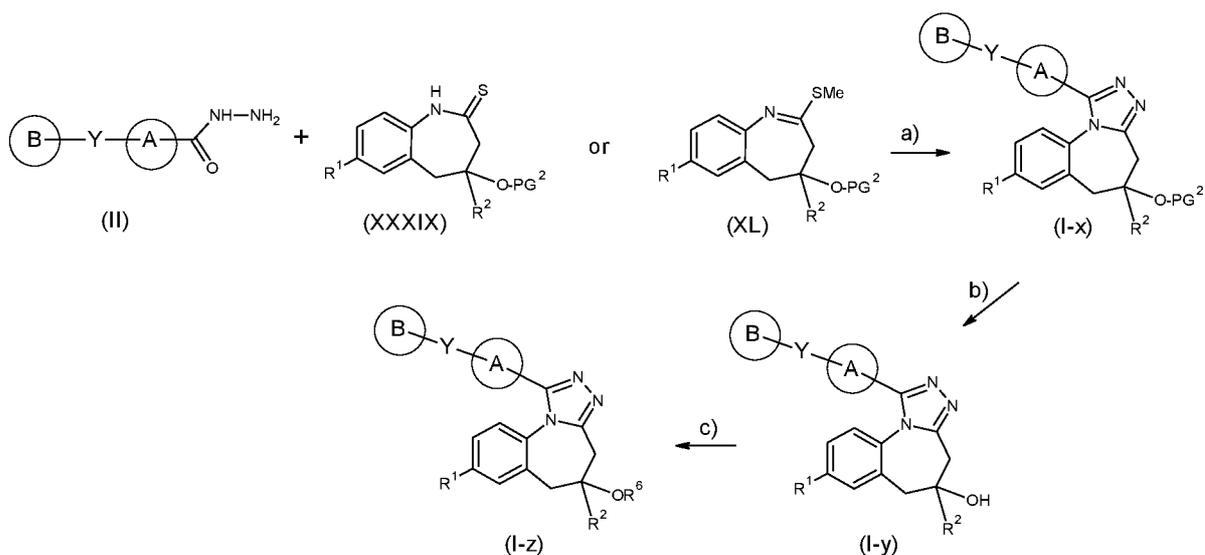


Соединения общей формулы (XXIX) защищают (стадия а)) с получением соединений общей формулы (XXXIV), в которой  $R^1$  и  $m$  являются такими, как определено выше для общей формулы (I), а  $PG^1$  является защитной группой (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group, pages 895-1193), предпочтительно – 4-метоксибензильной защитной группой, а затем удаляют кеталь подходящей кислотой (стадия b)) и получают оксопроизводное общей формулы (XXXV), которое реагирует с подходящим алкиллитием или реагентом Гриньяра (стадия c)) с образованием соединения общей формулы (XXXVI), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I),  $PG^1$  является защитной группой, предпочтительно – 4-метоксибензильной защитной группой, а  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой. Посредством защиты гидроксильной группы соединений общей формулы (XXXVI) (стадия d)) получают защищенные гидроксипроизводные общей формулы (XXXVII), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I),  $PG^1$  является защитной группой, предпочтительно – 4-метоксибензильной защитной группой,  $R^2$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, а  $PG^2$  является защитной группой (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2 Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471), предпочтительно – силильной защитной группой. После депротекции (стадия e)) соединений общей формулы (XXXVII) из полученных соединений общей формулы (XXXVIII) получают бензазепин-тионовые производные общей формулы (XXXIX) с использованием реагента Лавессона (стадия f)), после чего их метилируют (стадия g)) с получением соединений общей формулы (XL).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

- стадия а) 4-метоксибензилхлорид, гидрид натрия, *N,N*-диметилформаид, от 0°C до 25°C, от 3 часов до 6 часов;
- 5 стадия б) уксусная кислота, рефлюкс, от 6 часов до 20 часов;
- стадия с) i) алкиллитий, тетрагидрофуран, (-78)°C, от 1 часа до 4 часов, или  
ii) R<sup>2</sup>MgClxLiCl, тетрагидрофуран, от (-20°C) до (-15°C), от 12 часов до 70 часов;
- 10 стадия d) 1*H*-имидазол, силлилхлорид, *N,N*-диметилформаид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;
- стадия е) i) аммоний-церия нитрат, вода, ацетонитрил, от 0°C до 25°C, от 6 часов до 18 часов, или  
ii) трифторуксусная кислота, дихлорметан, комнатная температура, от 12 часов до 24 часов, или
- 15 iii) трифторметансульфоная кислота, дихлорметан, комнатная температура, от 2 часов до 12 часов;
- стадия f) реагент Лавессона, пиридин, рефлюкс, от 4 часов до 5 часов;
- стадия g) йодометан, карбонат калия, ацетон, комнатная температура, от 4 часов до 24 часов.
- 20 Проводят реакцию соединений общих формул (XXXIX) или (XL) с соединениями общей формулы (II) (стадия а) Схемы 21) с получением соединений общей формулы (I-х), в которой кольцо В, Y, кольцо А и R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), PG<sup>2</sup> является защитной группой (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 2
- 25 Protection for the Hydroksil Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, pages 17-471), предпочтительно – силильной защитной группой, а R<sup>2</sup> является C<sub>1-4</sub> алкильной группой. Защитную группу удаляют (стадия б)) из полученных соединений общей формулы (I-х) с получением соединений общей формулы (I-у).

## Схема 21



Гидроксипроизводные общей формулы (I-y) по желанию можно также преобразовать в другое соединение общей формулы (I) известными способами с введением новых заместителей, и/или с модификацией или удалением существующих заместителей, и/или с образованием солей, и/или с высвобождением основания из солей, и/или с получением энантиомеров из рацемических смесей, например – с использованием способов, описанных в стадии с).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

стадия а) i) реакция (II) и (XXXIX) в ксилоле при 140°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 20 часов до 150 часов, или

ii) реакция (II) и (XXXIX) в н-бутаноле при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 20 часов до 50 часов, или

iii) реакция (II) и (XXXIX) в 1,4-диоксане при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов, или

iv) реакция (II) и (XL) в ксилоле в присутствии каталитического хлористого водорода при 140°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов, или

v) реакция (II) и (XL) в 1,4-диоксане в присутствии каталитического хлористого водорода при 110°C в течение времени, лежащего в диапазоне от 4 часов до 20 часов;

стадия б) тетрабутиламмония фторид, тетрагидрофуран, комнатная температура, от 3 часов до 10 часов;

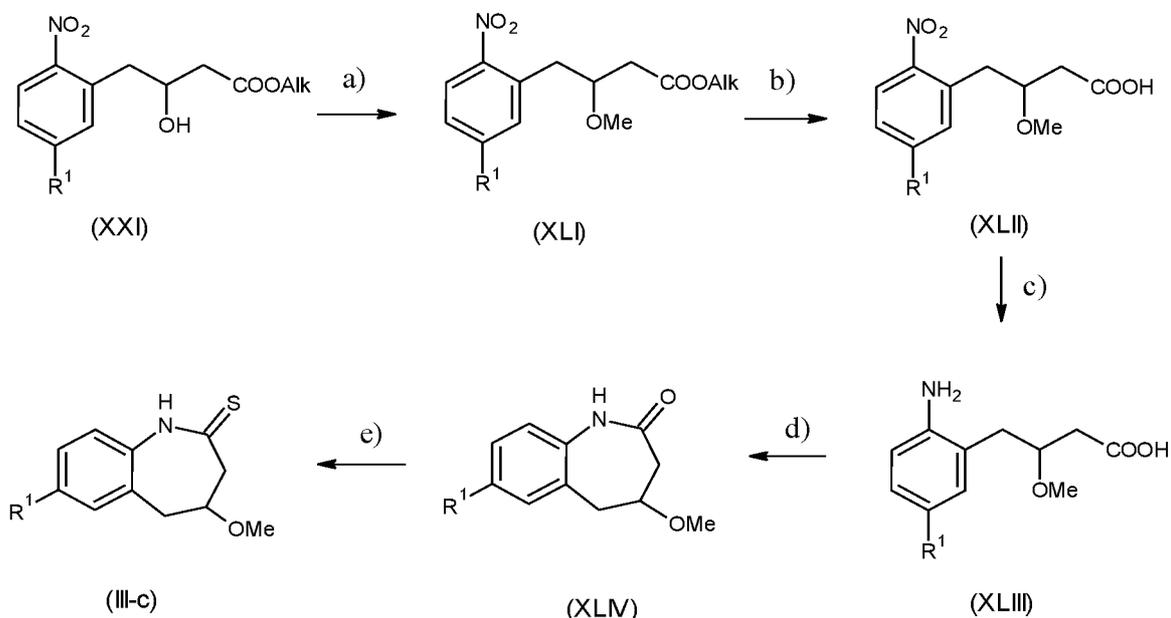
стадия с) i) алкилгалид, гидрид натрия, тетрагидрофуран или *N,N*-диметилформаид, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

ii) ацилхлорид, дихлорметан, триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов, или

iii) ацилхлорид, пиридин, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов.

Если в соединении общей формулы (I)  $R^2$  является атомом водорода,  $R^3$  является  $-OCH_3$  группой, то бензазепин-тионовы производные общей формулы (III) можно получить способом согласно Схеме 22:

Схема 22



Гидроксильную группу соединения общей формулы (XXI), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой, метилируют (стадия а)) с получением соединения общей формулы (XLI), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), и Alk является  $C_{1-4}$  алкильной группой. Сложноэфирную группу

полученного соединения гидролизуют (стадия b)), затем нитрогруппу полученного при этом соединения общей формулы (XLII), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), восстанавливают (стадия c)) с получением аминного производного общей формулы (XLIII), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), которое замыкают в кольцо с использованием реагента, способного формировать амидную связь (стадия d)), с получением бензазепина общей формулы (XLIV), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I), который реагирует с реагентом Лавессона (стадия e)) с получением бензазепин-тионового производного общей формулы (III-c), в которой  $R^1$  является таким, как определено выше для общей формулы (I).

Предпочтительными вариантами осуществления являются, например, следующие:

стадия a) дихлорметан, 1,8-бис(диметиламино)нафталин, триметилоксония тетрафторборат, комнатная температура, от 20 часов до 25 часов;

стадия b) натрия гидроксид, метанол, вода, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

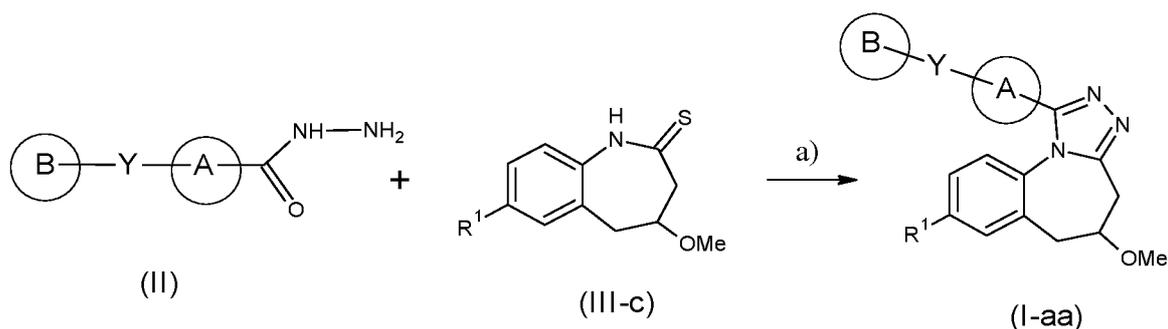
стадия c) гидрогенизация в присутствии Pt/C катализатора, толуол, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия d) *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид, *N,N*-диизопропилэтиламин, *N,N*-диметилформамид, 1-гидроксибензотриазола гидрат, комнатная температура, от 4 часов до 20 часов;

стадия e) реагент Лавессона, тетрагидрофуран, комнатная температура, от 2 часов до 20 часов.

Соединения общей формулы (I-aa) можно получить посредством проведения реакции соединений общей формулы (III-c) и соединений общей формулы (II) (Схема 23):

## Схема 23



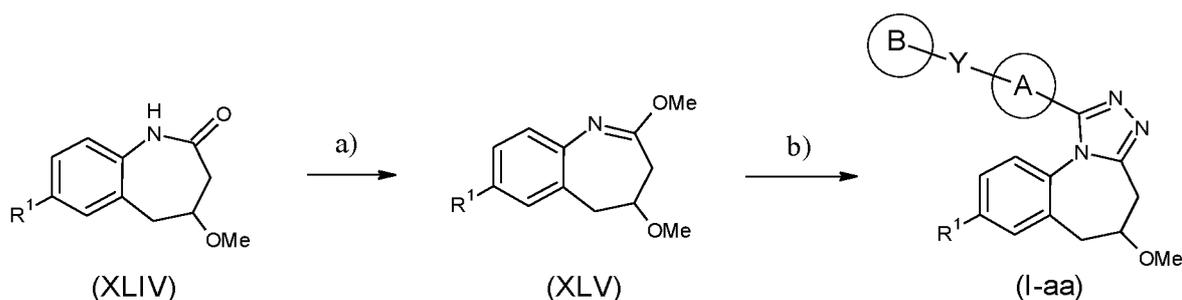
5 в которой кольцо B, Y, R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо A является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо A через азот кольца присоединено к Y.

Предпочтительным вариантом осуществления является, например, следующий:

стадия а) бутанол при 140°C, от 20 часов до 120 часов.

10 Соединение общей формулы (I-aa) можно также синтезировать из соединения общей формулы (XLIV) способом, показанным на Схеме 24.

## Схема 24



15 Соединение общей формулы (XLIV) метилируют триметиллоксония тетрафторборатом (стадия а)) и проводят реакцию полученного соединения общей формулы (XLV) *in situ* с соединением общей формулы (II), в которой кольцо B, Y, R<sup>1</sup> являются такими, как определено выше для общей формулы (I), кольцо A является циклоалкилом или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N, причем кольцо A через азот кольца присоединено к Y, (стадия b)) с получением соединений общей формулы (I-aa).

20

Предпочтительным вариантом осуществления является, например, следующий:

стадия а) дихлорметан, трифторуксусная кислота, триметилоксония тетрафторборат, комнатная температура, от 20 часов до 40 часов;

5 стадия б) i) соединение формулы (II), дихлорметан, 40°C, от 2 часов до 20 часов;

ii) соединение формулы (II), ацетонитрил, температура рефлюкса, от 1 часа до 10 часов.

«Реагент, способный формировать амидную связь», используемый для получения соединений общих формул (XIII), (XXV) и (XLIV), может быть, например, гидроксibenзотриазолом (HOBt) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида хлоридом (EDC) или *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфатом (HBTU). Реакцию предпочтительно проводят в присутствии основания – такого как триэтиламин или *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) – в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, ацетонитрил, углеводороды или хлорированные углеводороды или их смеси, при температуре, лежащей в диапазоне от комнатной температуры до 0°C. После реакции проводят тонкослойную хроматографию. Необходимое время реакции лежит в диапазоне от 4 часов до 20 часов.

Реагенты и подробные описания стадий способов, необходимых для проведения указанных выше реакций, приведены в Примерах.

Аспектом настоящего изобретения являются новые промежуточные соединения (интермедиаты), отображаемые общими формулами (III-a), (III-b), (III-c), (IV-a), (XIII), (XXV), (XXIX) и (XLIV), синтезированные в способе олучения соединения общей формулы (I), в которой R<sup>1</sup> является таким, как определено выше для общей формулы (I), более конкретно - *трет*-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат (Интермедиат 3), *трет*-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат (Интермедиат 4), *трет*-бутил[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамат (Интермедиат 5), *трет*-бутил-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат (Интермедиат 32), *трет*-бутил-(7-бром-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат (Интермедиат 33), 7-бром-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-он (Интермедиат 36), 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-он (Интермедиат 53), 4-

{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-он (Интермедиат 62), 4-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-тион (Интермедиат 63), 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-он (стадия d) получения Интермедиата 103) или 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-тион (Интермедиат 103).

Данные об активности всех соединений общей формулы (I) по настоящему изобретению определены *in vitro* и *in vivo* способами, описанными ниже.

#### Анализ связывания с V1a рецепторами вазопрессина человека

##### Клетки и радиолиганд

10 Иммуортилизованную клеточную линию 1321N1 (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA), конститутивно и стабильно экспрессирующую V1a рецептор вазопрессина человека, и вазопрессин (8-L-аргинин), меченый тритием по фенилаланиновому остатку [фенилаланил-3,4,5-<sup>3</sup>H(N)] (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences), в качестве радиолиганда использовали для определения аффинности полученных соединений.

##### Способ

15 Препарат мембран: препарат мембран иммуортиализованных 1321N1 клеток, экспрессирующих распространенный вазопрессинозный V1a рецептор человека приготовили согласно способу Джарвиса (Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 20 310:407-16). Клетки суспендировали в препаративном буфере (50 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА, 0,1 мМ фенилметилсульфонилфторида (PMSF; от англ.: phenylmethylsulfonyl fluoride)) и гомогенизировали стеклянным пестиком. Для выделения фракции мембран провели две последовательные процедуры центрифугирования (40000 g в течение 20 минут при 4°C), затем мембраны поместили в препаративный буфер во время стадии финальной промывки, который разделили на аликвоты, хранившиеся при -80°C до момента измерения.

Содержание белков в полученной мембране определили способом Лоури с использованием стандартной линии разведений бычьего сывороточного альбумина (BSA; от англ.: bovine serum albumin) (Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75).

30 Анализ связывания с рецептором: В анализе связывания с рецептором вещества с неизвестной аффинностью использовали минимум в 8 различных концентрациях с 3 параллельными пробами при каждой концентрации. Для определения итогового значения аффинности учитывали результаты по меньшей мере двух независимых экспериментов. Анализируемая смесь содержала

инкубационный буфер (50 мМ Трис-НСI, рН 7,4 + 3% BSA), препарат мембран 1321N1 клеток, экспрессирующих V1a рецептор вазопрессина человека (167 мкг/мл) и вазопрессин (8-L-аргинин), тритированный по фенилаланиновому остатку [фенилаланил-3,4,5-<sup>3</sup>H(N)] в качестве радиолиганда (1 нМ).

- 5           Значения неспецифического связывания определили в присутствии  $1,2 \times 10^{-6}$  М не меченого (Arg<sup>8</sup>)-вазопрессина. Пробы с общим объемом, равным 0,33 мл, инкубировали в течение 60 минут при 27°C. Мембраносвязанные и свободные лиганды разделили посредством фильтрации через пропитанный 0,5% полиэтиленимином UniFilter® GF/B™. После просушивания фильтровальных
- 10          пластин к пробам добавили 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint-20 (Packard). В заключение измерили радиоактивность с использованием счетчика для микропланшетов MicroBeta<sup>2</sup> (Perkin Elmer).

- Данные по IC<sub>50</sub> (то есть концентрации неизвестного вещества, которое вытесняет 50% специфически связанного радиолиганда) рассчитывали по кривой
- 15          «концентрация-вытеснение» с использованием математического метода аппроксимации сигмовидной функцией  $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$  и программного обеспечения Origin 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Во время аппроксимации асимптоты не фиксировали. Значения K<sub>i</sub> (константы ингибирования) получали с использованием уравнения Ченга-Прусова  $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ , в котором
- 20          [L] является концентрацией радиолиганда, использованной в эксперименте, а [K<sub>D</sub>] является аффинностью радиоактивно меченого лиганда к данному рецептору. K<sub>D</sub> определили предварительно с использованием кривой Скэтчарда.

Функциональный анализ для испытания соединений на линии клеток, экспрессирующих V1a рецептор вазопрессина человека

25          Клетки

- Иммортализованную клеточную линию 1321N1 (Perkin Elmer, ES-361-M400-UA), конститутивно и стабильно экспрессирующую V1a рецептор вазопрессина человека, использовали для количественной оценки полученных соединений. Использовали стандартный сигнальный путь через вторичные мессенджеры
- 30          исследуемого рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR; от англ.: G-protein-coupled receptors) – эндогенную G<sub>q</sub>-сопряженную систему.

Способ

Соединения количественно оценивали на 96-луночных планшетах с использованием 30000 клеток/планшет. Состав буфера для измерений был

следующим (концентрации выражены в мМ): 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 2 MgCl<sub>2</sub>, 10 глюкозы, 10 HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин-этансульфоновой кислоты), 2 пробенецида, pH = 7,4. В качестве флуоресцентного красителя использовали набор FLIPR Calcium 5 (Molecular Devices), перед заполнением лунок красителем среду не удаляли, и клетки не отмывали ни до окрашивания, ни после. Инкубацию проводили при комнатной температуре, конечная концентрация DMSO была равна 1%. Материалы, подлежащие измерению, подвергали предварительной обработке в течение 15-20 минут, измерения проводили на по меньшей мере двух параллельных пробах каждого соединения в каждой концентрации.

10 Флуоресцентный сигнал использовали для определения внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>, считывающим устройством был FlexStation II96. Цитоплазматические концентрации Ca<sup>2+</sup> измеряли посредством флуориметрии с использованием считывающего устройства для планшетов FlexStation II96 (длина волны возбуждения: 485 нм, длина волны испускания: 525 нм). Флуоресцентный сигнал регистрировали через каждые 1,4 секунды в течение 1 минуты. 15 Использовали следующие эталонные соединения: (Arg<sup>8</sup>)-вазопрессин в качестве агониста в концентрации EC<sub>80</sub>, определенной для каждого планшета, и релковаптан в качестве антагониста в концентрации, равной 1 мкМ. Определяли % ингибирования при каждой концентрации и значение IC<sub>50</sub> для соединений, у которых также была определена линия концентрации. 20

На каждом планшете зарегистрировали общую кривую «концентрация AVP-эффект». Эффект соединений выражали в процентах относительного ингибирования по сравнению с контрольным эффектом. Для графического представления данных применили нелинейные четырехпараметрические приближения с использованием программного обеспечения SoftMaxPro согласно 25 следующей формуле:  $y = A - D / (1 + (x/C)^B) + D$ , где: A = 0 и B = 100 – нижняя/верхняя фиксированные асимптоты, y = процент ингибирования, x = логарфим концентраций исследованного соединения, B = крутизна кривой, и C = IC<sub>50</sub> (концентрация, относящаяся к 50%-ному ингибированию контрольного эффекта). Средние значения IC<sub>50</sub> рассчитывали по меньшей мере по трем независимым измерениям во всех 30 случаях.

Таблица 1

Эффективность соединений по настоящему изобретению, измеренная в анализе связывания с V1a рецептором вазопрессина человека и в функциональном анализе

| № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a |
|-----------|--|--|-----------|--|--|
| 1         | 6  | 95   | 21        | 0,7  | 4  |
| 2         | 7  | 170  | 22        | 0,5  | 2,8  |
| 3         | 2,1  | 16   | 23        | 1  | 6,4  |
| 4         | 70   | 825  | 24        | 1  | 7  |
| 5         | 3,8  | 17   | 25        | 2,3  | 23   |
| 6         | 2  | 9  | 26        | 0,7  | 4,5  |
| 7         | 2,1  | 20   | 27        | 1,1  | 7  |
| 8         | 1,3  | 6,8  | 28        | 0,7  | 5,4  |
| 9         | 0,8  | 3  | 29        | 0,6  | 5,4  |
| 10        | 1,8  | 12   | 30        | 1,4  | 15   |
| 11        | 32   | 480  | 31        | 17   | 260  |
| 12        | 0,8  | 9  | 32        | 6  | 85   |
| 13        | 5  | 45   | 33        | 111  | 480  |
| 14        | 1,1  | 10   | 34        | 52   | 700  |
| 15        | 0,4  | 3,7  | 35        | 9,7  | 160  |
| 16        | 3  | 10   | 36        | 36   | 610  |
| 17        | 2,1  | 35   | 37        | 7  | 100  |
| 18        | 0,5  | 1,6  | 38        | 2  | 30   |
| 19        | 0,4  | 1,8  | 39        | 1,4  | 8,3  |
| 20        | 0,7  | 1  | 40        | 0,9  | 8,4  |

| № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a |
|-----------|--|--|-----------|--|--|
| 41        | 600  | Не определено  | 71        | 14   | 22   |
| 42        | 42% при 1 мкМ  | Не определено  | 72        | 7,5  | 21   |
| 43        | 88   | 210  | 73        | 1,6  | 3,3  |
| 44        | 26   | 480  | 74        | 4  | 2,6  |
| 45        | 38   | 870  | 75        | 3,7  | 10,4   |
| 46        | 23   | 410  | 76        | 1,1  | 2,2  |
| 47        | 0,8  | 2,3  | 77        | 1,9  | 18   |
| 48        | 18   | 340  | 78        | 1,7  | 12   |
| 49        | 7,5  | 140  | 79        | 71   | 1855   |
| 50        | 2,7  | 20   | 80        | 58   | 520  |
| 51        | 7,6  | 55   | 81        | 0,2  | 1,4  |
| 52        | 11   | 60   | 82        | 29   | 445  |
| 53        | 0,3  | 0,9  | 83        | 4,4  | 44   |
| 54        | 0,6  | 1,2  | 84        | 11,4   | 72   |
| 55        | 0,3  | 1,1  | 85        | 0,4  | 1,8  |
| 56        | 0,3  | 1,2  | 86        | 2,2  | 12   |
| 57        | 0,3  | 1,8  | 87        | 2,5  | 57   |
| 58        | 0,3  | 1,4  | 88        | 0,3  | 0,9  |
| 59        | 0,8  | 2,5  | 89        | 0,4  | 1,9  |
| 60        | 2,0  | 45   | 90        | 10,2   | 152  |
| 61        | 0,4  | 2,5  | 91        | 9,1  | 45   |
| 62        | 0,2  | 1,1  | 92        | 1,9  | 16   |
| 63        | 0,3  | 1,4  | 93        | 3,2  | 16   |
| 64        | 0,5  | 1,1  | 94        | 2,0  | 23   |
| 65        | 0,5  | 1,0  | 95        | 547  | 22% при 1 мкМ  |
| 66        | 0,8  | 2,2  | 96        | 0,2  | 0,8  |
| 67        | 0,6  | 2,3  | 97        | 122  | 34% при 1 мкМ  |
| 68        | 9,4  | 33   | 98        | 2,1  | 39   |
| 69        | 10   | 139  | 99        | 0,3  | 2,5  |
| 70        | 0,4  | 1,2  | 100       | 0,2  | 1,5  |

| № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a |
|-----------|--|--|-----------|--|--|
| 101       | 0,2  | 1,3  | 131       | 0,3  | 0,7  |
| 102       | 5,9  | 23   | 132       | 0,3  | 2,5  |
| 103       | 0,2  | 0,7  | 133       | 0,4  | 6,5  |
| 104       | 0,2  | 0,6  | 134       | 0,2  | 1,5  |
| 105       | 0,3  | 1,4  | 135       | 2,9  | 54   |
| 106       | 0,1  | 1,8  | 136       | 0,2  | 1,6  |
| 107       | 1,0  | 12   | 137       | 0,7  | 9,2  |
| 108       | 0,2  | 4,9  | 138       | 0,2  | 5  |
| 109       | 0,4  | 2,7  | 139       | 9,3  | 130  |
| 110       | 2,1  | 8,3  | 140       | 2,4  | 57   |
| 111       | 0,3  | 2,4  | 141       | 0,7  | 8,9  |
| 112       | 45,4   | 213  | 142       | 14,3   | 225  |
| 113       | 21   | 305  | 143       | 5,0  | 156  |
| 114       | 26,5   | 205  | 144       | 34   | 168  |
| 115       | 0,5  | 0,8  | 145       | 12,7   | 47   |
| 116       | 0,7  | 2,1  | 146       | 3,2  | 78   |
| 117       | 0,9  | 4,3  | 147       | 1,0  | 9,4  |
| 118       | 66   | 251  | 148       | 1,2  | 26   |
| 119       | 27   | 111  | 149       | 0,8  | 15   |
| 120       | 52   | 465  | 150       | 5,6  | 94   |
| 121       | 79   | 442  | 151       | 30   | 209  |
| 122       | 3  | 14   | 152       | 67   | 737  |
| 123       | 2,1  | 6,3  | 153       | 20,5   | 307  |
| 124       | 1,7  | 5,1  | 154       | 0,8  | 21   |
| 125       | 0,8  | 2,3  | 155       | 0,04   | 0,7  |
| 126       | 0,6  | 1,8  | 156       | 0,5  | 9,5  |
| 127       | 2,8  | 17   | 157       | 0,1  | 0,5  |
| 128       | 2  | 14   | 158       | 62   | 1510   |
| 129       | 0,5  | 20   | 159       | 8  | 216  |
| 130       | 2,4  | 6,1  | 160       | 0,4  | 4,9  |

| № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a |
|-----------|--|--|-----------|--|--|
| 161       | 1,8  | 34   | 191       | 0,3  | 2,9  |
| 162       | 0,5  | 2,9  | 192       | 0,8  | 6,3  |
| 163       | 1,0  | 6,2  | 193       | 0,1  | 0,9  |
| 164       | 0,3  | 0,9  | 194       | 1,1  | 22   |
| 165       | 1,5  | 21   | 195       | 0,3  | 1,6  |
| 166       | 6,2  | 169  | 196       | 0,5  | 2,7  |
| 167       | 0,4  | 2,6  | 197       | 0,3  | 4,1  |
| 168       | 0,4  | 0,8  | 198       | 0,2  | 0,9  |
| 169       | 0,9  | 2,3  | 199       | 2,2  | 23   |
| 170       | 15,3   | 38   | 200       | 114  | 1187   |
| 171       | 0,6  | 1,2  | 201       | 3,9  | 19   |
| 172       | 0,7  | 5,6  | 202       | 0,4  | 1,0  |
| 173       | 1,6  | 11   | 203       | 10,1   | 210  |
| 174       | 0,7  | 3  | 204       | 0,2  | 2,7  |
| 175       | 50,5   | 323  | 205       | 0,2  | 2,7  |
| 176       | 0,4  | 1,1  | 206       | 0,2  | 0,9  |
| 177       | 0,3  | 0,9  | 207       | 0,3  | 4,2  |
| 178       | 3,9  | 19   | 208       | 0,1  | 2,2  |
| 179       | 0,2  | 1,4  | 209       | 0,2  | 1,6  |
| 180       | 1,1  | 4,1  | 210       | 56   | 292  |
| 181       | 0,5  | 1,8  | 211       | 0,7  | 1,3  |
| 182       | 19   | 416  | 212       | 2,8  | 34   |
| 183       | 102  | 2120   | 213       | 0,6  | 5,5  |
| 184       | 0,6  | 25   | 214       | 66   | 672  |
| 185       | 4,1  | 19   | 215       | 0,2  | 3,7  |
| 186       | 0,4  | 1,2  | 216       | 0,7  | 1,5  |
| 187       | 86   | 4750   | 217       | 0,3  | 1,4  |
| 188       | 0,5  | 5,3  | 218       | 97   | 1253   |
| 189       | 10   | 229  | 219       | 0,2  | 22   |
| 190       | 5,3  | 105  | 220       | 0,4  | 2,6  |

| № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | № примера | K <sub>i</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a | IC <sub>50</sub> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей hV1a |
|-----------|--|--|-----------|--|--|
| 221       | 0,9  | 9,8  | 238       | 0,7  | 8,2  |
| 222       | 5,8  | 40   | 239       | 1,2  | 5,6  |
| 223       | 1,6  | 8,1  | 240       | 0,5  | 3,1  |
| 224       | 0,7  | 3,6  | 241       | 0,4  | 2,6  |
| 225       | 48   | 854  | 242       | 0,5  | 1,8  |
| 226       | 0,5  | 4,2  | 243       | 0,4  | 2,8  |
| 227       | 1,0  | 51   | 244       | 25   | 263  |
| 228       | 0,8  | 6,1  | 245       | 7  | 130  |
| 229       | 0,4  | 2,1  | 246       | 0,5  | 3,4  |
| 230       | 0,7  | 12   | 247       | 5  | 30   |
| 231       | 1,1  | 5,9  | 248       | 2,3  | 22   |
| 232       | 1,3  | 9,2  | 249       | 0,8  | 7  |
| 233       | 6,9  | 53   | 250       | 2,9  | 27   |
| 234       | 3,8  | 57   | 251       | 18,5   | 152  |
| 235       | 0,3  | 22   | 252       | 0,7  | 8,2  |
| 236       | 0,9  | 4,2  | 253       | 5  | 66   |
| 237       | 0,2  | 1,5  |           |  |  |

### Анализ связывания с V1a рецепторами вазопрессина мыши

#### Клетки и радиолиганд

Иммortalизованную клеточную линию 1321N1 (клон B9/1321N1), конститутивно и стабильно экспрессирующую V1a рецептор вазопрессина мыши, и вазопрессин (8-L-аргинин), меченый тритием по фенилаланиновому остатку [фенилаланил-3,4,5-<sup>3</sup>H(N)] (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences), в качестве радиолиганда использовали для определения аффинности полученных соединений.

#### Способ

10 Препарат мембран: препарат мембран иммortalизованных 1321N1 клеток, экспрессирующих распространенный вазопрессинозный V1a рецептор мыши приготовили согласно способу Джарвиса (Jarvis et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2004, 310:407-16). Клетки суспендировали в препаративном буфере (50 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА, 0,1 мМ PMSF и гомогенизировали стеклянным пестиком. Для выделения

15 фракции мембран провели две последовательные процедуры центрифугирования

(40000 g в течение 20 минут при 4°C), затем мембраны поместили в препаративный буфер во время стадии финальной промывки, который разделили на аликвоты, хранившиеся при -80°C до момента измерения.

5           Содержание белков в полученной мембране определили способом Лоури с использованием стандартной линии разведений бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Lowry et al., *J Biol Chem* 1951, 193:265-75).

10           Анализ связывания с рецептором: В анализе связывания с рецептором вещества с неизвестной аффинностью использовали минимум в 8 различных концентрациях с 3 параллельными пробами при каждой концентрации. Для  
15           определения итогового значения аффинности учитывали результаты по меньшей мере двух независимых экспериментов. Анализируемая смесь содержала инкубационный буфер (50 mM Трис-НСl, pH 7,4 + 3% BSA), препарат мембран 1321N1 клеток, жкспрессирующих V1a рецептор вазопрессина мыши (152 мкг/мл) и вазопрессин (8-L-аргинин), тритированный по фенилаланиновому остатку  
20           [фенилаланил-3,4,5-<sup>3</sup>H(N)] в качестве радиолиганда (концентрация примерно 30-50% от K<sub>D</sub>).

25           Значения неспецифического связывания определили в присутствии 1,2x10<sup>-6</sup> M не меченого (Arg<sup>8</sup>)-вазопрессина. Пробы с общим объемом, равным 0,33 мл, инкубировали в течение 60 минут при 27°C. Мембраносвязанные и свободные  
30           лиганды разделили посредством фильтрации через пропитанный 0,5% полиэтиленимином UniFilter® GF/B™. После просушивания фильтровальных пластинок к пробам добавили 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint-20 (Packard). В заключение измерили радиоактивность с использованием счетчика для микропланшетов MicroBeta<sup>2</sup> (Perkin Elmer).

35           Способность вещества вытеснять радиолиганд определяли в по меньшей мере двух экспериментах. Специфическое связывание радиолиганда можно определить как разность между общим и неспецифическим связыванием в присутствии насыщающего количества немеченого лиганда или различных концентраций исследуемого вещества. Результаты выражают как процент  
40           ингибирования специфического связывания, достигнутый в присутствии исследуемого вещества.

45           Данные по IC<sub>50</sub> (то есть концентрации неизвестного вещества, которое вытесняет 50% специфически связанного радиолиганда) рассчитывали по кривой «концентрация-вытеснение» с использованием математического метода аппроксимации сигмовидной функцией  $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$  и программного

обеспечения Origin 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Во время аппроксимации асимптоты не фиксировали. Значения  $K_i$  (константы ингибирования) получали с использованием уравнения Ченга-Прусса  $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ , в котором [L] является концентрацией радиолиганда, использованной в эксперименте, а  $[K_D]$  является аффинностью радиоактивно меченого лиганда к данному рецептору.  $K_D$  определили предварительно с использованием кривой Скэтчарда.

Таблица 2

Аффинность связывания некоторых соединений по настоящему изобретению, измеренная в анализе связывания с V1a рецепторами вазопрессина мыши

| <u>№ примера</u> | <u><math>K_i</math> (нМ) для линии клеток, экспрессирующей mV1a</u> |
|------------------|---|
| 8                | 161   |
| 9                | 31  |
| 24               | 25  |
| 25               | 353   |
| 26               | 15  |
| 53               | 1,1   |
| 54               | 43  |
| 55               | 21  |
| 57               | 12  |
| 62               | 0,6   |
| 63               | 13  |

10

Анализ связывания с рецептором V2 вазопрессина человека

Клетки и радиолиганд

Иммortalизованную клеточную линию 1321N1 (Perkin Elmer, ES-363-M400UA) (№ партии: 1765208), стабильно и конститутивно экспрессирующую V2 рецептор вазопрессина человека, мембрану клеток CHO-K1, экспрессирующую V2 рецептор вазопрессина человека (Perkin Elmer, 6110541400UA), и вазопрессин (8-L-аргинин), меченый тритием по фенилаланиновому остатку [фенилаланил-3,4,5- $^3H(N)$ ] (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences), в качестве радиолиганда использовали для определения аффинности полученных соединений.

15

### Способ

Анализ связывания с рецептором: В анализе связывания с рецептором вещества с неизвестной аффинностью использовали минимум в 8 различных концентрациях с 3 параллельными пробами при каждой концентрации. Для  
 5 определения итогового значения аффинности учитывали результаты по меньшей мере двух независимых экспериментов. Анализируемая смесь содержала инкубационный буфер (50 мМ Трис-НСl, рН 7,4 + 3% BSA), препарат мембран 1321N1 клеток, экспрессирующих V2 рецептор вазопрессина человека (1,82 мкг/мл) и вазопрессин (8-L-аргинин), тритированный по фенилаланиновому остатку  
 10 [фенилаланил-3,4,5-<sup>3</sup>H(N)] в качестве радиолиганда (в концентрации, примерно равной  $K_D$ ).

Значения неспецифического связывания определили в присутствии  $1,2 \times 10^{-6}$  М не меченого (Arg<sup>8</sup>)-вазопрессина. Пробы с общим объемом, равным 0,55 мл, инкубировали в течение 90 минут при 27°C. Мембраносвязанные и свободные  
 15 лиганды разделили посредством фильтрации через пропитанный 0,5% полиэтиленимином UniFilter® GF/B™. После просушивания фильтровальных пластин к пробам добавили 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint-20 (Packard). В заключение измерили радиоактивность с использованием счетчика для микропланшетов MicroBeta<sup>2</sup> (Perkin Elmer).

Способность вещества вытеснять радиолиганд определяли в по меньшей мере двух экспериментах. Специфическое связывание радиолиганда можно определить как разность между общим и неспецифическим связыванием в присутствии насыщающего количества немеченого лиганда или различных  
 20 концентраций исследуемого вещества. Результаты выражают как процент ингибирования специфического связывания, достигнутый в присутствии исследуемого вещества.

Данные по  $IC_{50}$  (то есть концентрации неизвестного вещества, которое вытесняет 50% специфически связанного радиолиганда) рассчитывали по кривой «концентрация-вытеснение» с использованием математического метода  
 30 аппроксимации сигмовидной функцией  $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$  и программного обеспечения Origin 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Во время аппроксимации асимптоты не фиксировали. Значения  $K_i$  (константы ингибирования) получали с использованием уравнения Ченга-Прусса  $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ , в котором [L] является концентрацией радиолиганда, использованной в эксперименте, а  $[K_D]$

является аффинностью радиоактивно меченого лиганда к данному рецептору.  $K_D$  определили предварительно с использованием кривой Скэтчарда.

Таблица 3

Аффинность связывания некоторых соединений по настоящему изобретению, измеренная в анализе связывания с V2 рецепторами вазопрессина человека, экспрессируемыми клетками линии 1321N1

5

| № примера | $K_i$ или % ингибирования при концентрации 1 мкМ для линии клеток 1321N1, экспрессирующей hV2 |
|-----------|---|
| 1         | 4%  |
| 6         | 3%  |
| 8         | 3050 нМ   |
| 9         | 1190 нМ   |
| 18        | 255 нМ  |
| 19        | 610 нМ  |
| 20        | 365 нМ  |
| 21        | 35%   |
| 24        | 2190 нМ   |
| 25        | 6%  |
| 26        | 36%   |
| 47        | 366 нМ  |
| 53        | 40 нМ   |
| 54        | 662 нМ  |
| 55        | 469 нМ  |
| 57        | 446 нМ  |
| 62        | 53 нМ   |
| 63        | 575 нМ  |

Способ

10     Анализы связывания с рецептором выполнили с использованием по меньшей мере 8 концентраций с двумя, а чаще тремя, параллельными пробами при каждой концентрации в по меньшей мере двух независимых экспериментах с использованием инкубационного буфера (50 мМ Трис-НСl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4 + 0,1% BSA), препарат мембран клеток CHO-K1 (Perkin Elmer, 6110541400UA), экспрессирующих V2 рецептор вазопрессина человека (7 мкг/мл) и вазопрессин (8-

L-аргинин), тритированный по фенилаланиновому остатку [фенилаланил-3,4,5-<sup>3</sup>H(N)] в качестве радиолиганда (в концентрации, примерно равной  $K_D$ ).

Значения неспецифического связывания определили в присутствии  $1,2 \times 10^{-6}$  М не меченого ( $\text{Arg}^8$ )-вазопрессина. Пробы с общим объемом, равным 0,55 мл, инкубировали в течение 90 минут при 27°C. Мембраносвязанные и свободные лиганды разделили посредством фильтрации через пропитанный 0,5% полиэтиленгликолем UniFilter® GF/B™. Фильтровальные пластины три раза промыли 0,5 мл промывочного буфера (50 мМ Трис-HCl, pH 7,4), имевшего температуру таяния льда. После просушивания фильтровальных пластин в каждую лунку добавили 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint-20 (Packard). В заключение измерили радиоактивность с использованием жидкостного анализатора сцинтилляции Tri-Carb 2900TR (Perkin Elmer).

Способность вещества вытеснять радиолиганд определяли в по меньшей мере двух экспериментах. Специфическое связывание радиолиганда можно определить как разность между общим и неспецифическим связыванием в присутствии насыщающего количества немеченого лиганда или различных концентраций исследуемого вещества. Результаты выражают как процент ингибирования специфического связывания, достигнутый в присутствии исследуемого вещества.

Данные по  $IC_{50}$  (то есть концентрации неизвестного вещества, которое вытесняет 50% специфически связанного радиолиганда) рассчитывали по кривой «концентрация-вытеснение» с использованием математического метода аппроксимации сигмовидной функцией  $y = (A1-A2)/(1+(x/x_0)^p)+A2$  и программного обеспечения Origin 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Во время аппроксимации асимптоты не фиксировали. Значения  $K_i$  (константы ингибирования) получали с использованием уравнения Ченга-Прусса  $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ , в котором [L] является концентрацией радиолиганда, использованной в эксперименте, а  $[K_D]$  является аффинностью радиоактивно меченого лиганда к данному рецептору.  $K_D$  определили предварительно с использованием кривой Скэтчарда.

Данные по аффинности ( $K_i$ ), измеренные на клетках линии 1321N1, экспрессирующих V2 рецептор вазопрессина человека, очень близко коррелируют с результатами по  $K_i$ , полученными с использованием линии клеток CHO-K1, экспрессирующих V2 рецептор вазопрессина человека.

## Функциональное испытание *in vivo* V1a рецепторов

### Животные

Использовали самцов мышей (NMRI, TоxіСоор) массой от 18 г до 40 г. Животных брали в эксперимент по меньшей мере через 4 дня после рождения, во время содержания и измерения их кормили и поили *ad libitum*. Эксперименты были одобрены местным Комитетом по защите животных и проводились в соответствии с Европейскими директивами по защите животных (Директива ЕС 2010/63/EU).

### Способ

Поведение животных количественно оценивали с использованием автоматизированной системы анализа поведения (LABORAS™). Датчики, расположенные под платформами, обнаруживали механическую вибрацию, вызванную движением животного, и преобразовывали ее в электрический сигнал (Quinn et al., *J Neurosci Methods* 2003, 130:83-92). После анализа сигналов система анализирует время, проведенное со следующими поведенческими параметрами: движение, неподвижность, лазание, уход за шерстью (груминг). Алгоритм груминга, по определению, может служить мерой поведенческой реакции почесывания. Во время эксперимента мышам предварительно вводили исследуемое вещество или носитель и после периода предварительного воздействия вводили соединение, вызывающее почесывание (подкожно 0,3 мг/кг окситоцина), после чего животных по одному помещали в измерительные клетки. За их поведением наблюдали в течение 1 часа. Для того чтобы снизить исследовательскую активность, измерения проводили после адаптации животных в клетке в течение 1 часа. Поведенческие параметры сравнивали с параллельно измеренными параметрами контрольных животных.

Поведенческий ингибирующий эффект веществ рассчитывали с использованием средних значений параллельно исследованных групп животных, получавших носитель, и представляли в виде процента ингибирования: за 0% принимали среднее значение поведения почесывания животных, предварительно получавших носитель (и физиологический раствор подкожно после предварительной обработки носителем), тогда как за 100% принимали среднее значение почесываний животных, предварительно получавших носитель, которые получили подкожную инъекцию окситоцина. Для статистического анализа использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки.

Неожиданно было обнаружено, что некоторые соединения по настоящему изобретению оказывали значимое воздействие на V1a рецепторы мыши в функциональном тесте *in vivo*.

Таблица 4

- 5 Эффективность некоторых соединений по настоящему изобретению в функциональном тесте *in vivo* в отношении V1a рецепторов мыши: ингибирование индуцированной окситоцином поведенческой реакции почесывания после предварительного перорального введения мышам 10 мг/кг соединения

| № примера | Ингибирование (%) | № примера | Ингибирование (%) |
|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| 8         | 64                | 63        | 49                |
| 9         | 106*              | 66        | 76                |
| 12        | 34                | 74        | 30                |
| 23        | 75                | 88        | 79                |
| 24        | 94*               | 89        | 50                |
| 25        | 42*               | 96        | 49                |
| 26        | 71                | 99        | 60                |
| 29        | 89                | 100       | 96                |
| 53        | 118               | 101       | 105               |
| 54        | 70                | 103       | 71                |
| 55        | 91                | 104       | 67                |
| 56        | 92                | 126       | 43                |
| 57        | 84                | 157       | 108               |
| 58        | 96                | 198       | 41                |
| 60        | 40                | 204       | 65                |
| 61        | 41                | 205       | 66                |
| 62        | 99                |           |                   |

\* После внутрибрюшинного введения

- 10 Модель расстройства аутистического спектра (ASD) у крыс, вызванного пренатальным введением вальпроата

15 Модель с пренатальным введением вальпроата имеет превосходную конструктивную и внешнюю валидность, поэтому она является общепринятой моделью ASD на животных (Christensen et al, *JAMA* 2013, 309:1696-1703; Rouillet et al, *Neurotoxicol Teratol.* 2013, 36:45-56). В этой модели одновременно

оплодотворенным самкам крыс Вистар (Harlan, UK) вводили одну дозу вальпроевой кислоты (VPA; от англ.: valproic acid; внутривенно, 600 мг/кг) через 12,5 дней беременности. После рождения и отделения от матерей исследуемых детенышей-самцов содержали в стандартных лабораторных условиях до завершения исследований. По четыре животных содержали совместно в стандартных клетках при наружной температуре, лежавшей в диапазоне от 22°C до 24°C, и при световом режиме «свет-темнота», составлявшем 12:12 часов (с 07.30 утра до 07.30 вечера). Пища и вода были доступны *ad libitum* (неограниченно). После введения исследуемого вещества один раз в день в течение 7 дней и предварительного введения в день измерения поведение крыс оценивали в тесте на социальные предпочтения в 59-ый или 60-ый день после рождения. Тест на социальные предпочтения является общепринятым способом тестирования для определения аутистического поведения грызунов (Nadler et al, *Genes Brain Behav* 2004, 3:303-314; Vambini-Junior et al, *Brain Res* 2011, 1408:8-16). Тест состоит из двух парадигм, первой является тест на социальное приближение-избегание. В этой парадигме социальное поведение экспериментальных животных можно определить с использованием специальной трехкамерной установки. В этой установке можно исследовать и сравнивать контактное поведение по отношению к животному того же вида и к отдельной пустой зоне, окруженной перфорированной стенкой. Крысы, пренатально обработанные вальпроатом, проявляют аутистическое поведение и тратят гораздо меньше времени на реакцию поиска сородича, чем крысы, обработанные носителем *in utero* (внутриматочно). Через день – на 60-ый день после рождения – крыс тестировали согласно парадигме социальной памяти и узнавания. При этом можно количественно оценить контактное поведение по отношению к новому, ранее незнакомому животному того же вида по сравнению с животным-родственником.

В парадигме социального приближения-избегания крысы, обработанные вальпроатом (VPA/VEH), продемонстрировали значимое сокращение активного времени, затраченного на социальное поведение, по сравнению с контрольными животными, обработанными носителем *in utero* (VEH/VEH). Некоторые 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновые производные по настоящему изобретению, замещенные в положении 5, неожиданно оказались эффективными в этом анализе, и лечение статистически значимо возвращало значение у получивших VPA/VEH животных к значению у получивших VEH/VEH животных.

Крысы, обработанные SAHA (суберойланилид или вориностат; от англ.: suberoil anilide), которых использовали в качестве позитивного контроля, также продемонстрировали статистически значимое увеличение времени, затраченного на реакцию социального поиска (Foley et al, *Eur J Pharmacol* 2014, 727:80-86).

5 В парадигме социальной памяти и узнавания крысы, обработанные ваоьпроатом, продемонстрировали значимое сокращение активного времени, затрачиваемого на поиск нового, неродственного животного, по сравнению с контрольными животными, обработанными носителем *in utero*. Некоторые 5,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновые соединения по настоящему  
10 изобретению, замещенные в положении 5, делали поведение животных более социализированным и оказались способными значительно увеличивать активное время, затрачиваемое на реакцию поиска нового животного. Лечение неожиданно вернуло значение, полученное у животных, получавших VPA/VEH, к значению, полученному у животных, получавших VEH/VEH. Крысы, обработанные SAHA,  
15 которых использовали в качестве позитивного контроля, также продемонстрировали статистически значимое увеличение времени, затрачиваемого на реакцию поиска.

Поэтому некоторые соединения по настоящему изобретению проявили значительные поведенческие полезные эффекты в данной модели на животных, которая имитирует клинические симптомы ASD, что обеспечивает терапевтическую  
20 возможность для купирования симптомов ASD у людей.

Таблица 5

Влияние некоторых соединений по настоящему изобретению на время активного контакта в парадигмах социального приближения-избегания и социальной памяти-узнавания

|                  | Социальное приближение-избегание |            | Социальная память - узнавание                   |            |
|------------------|----------------------------------|------------|---|------------|
|                  | Время активного контакта [сек]   | Эффект в % | Время активного контакта с новым животным [сек] | Эффект в % |
| Пример 26        |                                  |            |   |            |
| VEN/VEN          | 147,1 ± 13,8                     |            | 136,6 ± 7,6                                     |            |
| VPA/VEN          | 41,1 ± 8,2                       |            | 18,0 ± 6,2                                      |            |
| VPA/SAHA         |                                  |            |   |            |
| 5 мг/кг, в/бр.   | 156,0 ± 6,7                      | 115        | 155,5 ± 5,8                                     | 137        |
| VPA/Пример 26    |                                  |            |   |            |
| 1,5 мг/кг, в/бр. | 71,2 ± 15,9                      | 30         | 83,7 ± 11,8                                     | 66         |
| 5 мг/кг, в/бр.   | 116,4 ± 22,5                     | 75         | 133,5 ± 10,0                                    | 115        |
| 15 мг/кг, в/бр.  | 148,7 ± 8,3                      | 107        | 141,9 ± 9,1                                     | 124        |

- 5 *Данные, представленные в таблице, приведены как среднее ± стандартная ошибка среднего (S.E.M.; от англ.: standard error of mean) и округлены до одной десятой. Проценты рассчитаны по необработанным данным и округлены до целочисленных значений (где VEN/VEN = 100%, VPA/VEN = 0%).*

10 Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано приведенными ниже вариантами его осуществления, не ограничивающими объем настоящего изобретения. Из приведенной выше части описания и из примеров специалист в данной области техники сможет определить основные признаки настоящего изобретения и, не отклоняясь от его сущности и объема, выполнить определенные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным прикладным

15 задачам и условиям. Таким образом, изобретение ограничено не приведенными ниже иллюстративными примерами, а объемом, определенным прилагаемой формулой изобретения.

В целом, соединения общей формулы (I) можно получить согласно общим знаниям специалиста в данной области техники и/или с использованием способов,

20 описанных в иллюстративных примерах, и/или интермедиатов. Растворители, значения температуры, давления и другие условия протекания реакции легко

сможет выбрать специалист в данной области техники. Исходные материалы являются коммерчески доступными, и/или их сможет легко получить специалист в данной области техники.

Во время получения соединений можно использовать комбинаторные способы, например, если присутствующие промежуточные группы пригодны для использования в этих способах.

При описании синтезов использованы следующие термины и аббревиатуры:

«сухой» = безводный

Вос = *трет*-бутоксикарбонил

10 DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

DMF = *N,N*-диметилформаид

EDC = *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид

HOBT = 1-гидроксибензотриазола гидрат

15 HBTU = *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат

$K_2CO_3$  = карбонат калия

Реагент Лавессона = 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфэтан-2,4-дисульфид

Кислота Мельдрума = 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

20  $MgSO_4$  = сульфат магния

$NaBH_4$  = борогидрид натрия

$NaBH(OAc)_3$  = триацетоксиборогидрид натрия

$NaHCO_3$  = бикарбонат натрия

NaCl = хлорид натрия

25  $Na_2CO_3$  = карбонат натрия

NaOH = гидроксид натрия

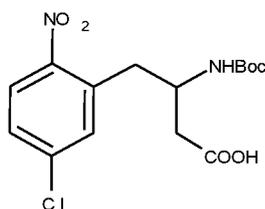
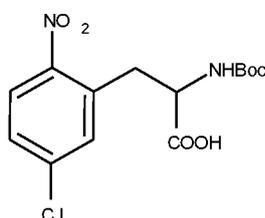
$Na_2SO_4$  = сульфат натрия

Pd/C = палладий на углероде

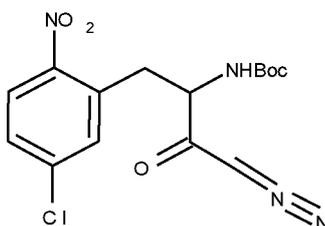
Phg = фенилглицин

30 Pt/C = платина на углероде

THF = тетрагидрофуран

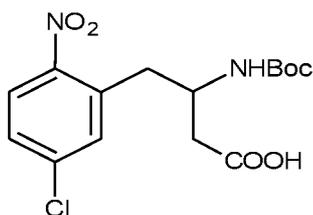
Интермедиат 13-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановая кислотаСпособ А)5 а) 2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(5-хлор-2-нитрофенил)пропановая кислота

К охлаждаемой и перемешиваемой смеси 3,03 г (12,4 ммоль) 2-амино-3-(5-хлор-2-нитрофенил)пропановой кислоты (N.A. Meanwell et al., *J Med Chem* 1991, 34:2906-2916), 55 мл 1,4-диоксана, 12 мл воды и 12,4 мл 10%-ного раствора NaOH добавили 3,35 г ди-*трет*-бутилдикарбоната (15,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции pH смеси довели до 7 10%-ным раствором соляной кислоты и сконцентрировали смесь. К остатку добавили дихлорметан и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 час. Выпавший твердый осадок отфильтровали, промыли дихлорметаном, фильтрат сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 3,83 г (90%) титульного (указанного в заголовке) продукта. МС (ИЭР) (масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением)  $m/z$  367,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

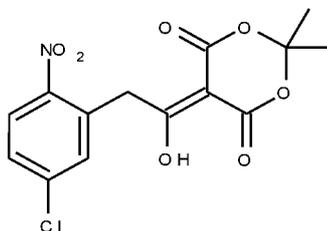
20 б) *трет*-бутил-N-[1-(5-хлор-2-нитрофенил)-4-диазо-3-оксобутан-2-ил]карбамат

Смесь 2,55 г (7,4 ммоль) 2-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-3-(5-хлор-2-нитрофенил)пропановой кислоты, 40 мл диэтилового эфира и 1,25 мл (9,0 ммоль) триэтиламина охладили до  $-30^{\circ}\text{C}$  и по каплям при перемешивании добавили 1,15 мл (8,9 ммоль) изобутилхлорформиата. Смесь перемешивали при  $-30^{\circ}\text{C}$  в течение 15 минут, затем по каплям добавили раствор 0,7М диазометана в 50 мл диэтилового эфира, при этом температуру поддерживали в диапазоне от  $-25^{\circ}\text{C}$  до  $-30^{\circ}\text{C}$ . Смеси дали возможность нагреться до  $0^{\circ}\text{C}$  и перемешивали ее при этой температуре в течение 1 часа, затем избыток диазометана разложили уксусной кислотой. Реакционную смесь разбавили этилацетатом, pH довели до 7 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , фазы разделили и органическую фазу промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 95:5 в качестве элюента. Таким образом получили 1,72 г (63%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  391,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

15 С) 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановая кислота

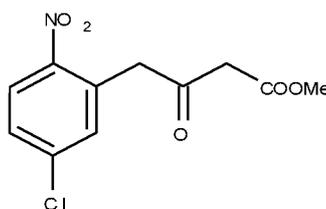


Смесь 8,26 г (22,4 ммоль) *трет*-бутил-*N*-[1-(5-хлор-2-нитрофенил)-4-диазо-3-оксобутан-2-ил]карбамата, 300 мл 1,4-диоксана, 60 мл воды и 0,49 г (2,1 ммоль) бензоата серебра перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разбавили 300 мл этилацетата, добавили 300 мл 5% соляной кислоты и разделили фазы. Органическую фазу промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 5,28 г (66%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  381,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

Способ В)а) 5-[2-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-гидроксиэтилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

5 4,925 г (22,84 ммоль) (5-хлор-2-нитрофенил)уксусной кислоты (Enamine Ltd.) растворили в 250 мл ацетонитрила и при перемешивании добавили 8,95 мл (51,4 ммоль) DIPEA, 279 мг (2,3 ммоль) DMAP и 3,72 г (25,1 ммоль) кислоты Мельдрума. После охлаждения медленно по каплям добавили 3,1 мл (25,1 ммоль) пивалоилхлорида, поддерживая при этом температуру ниже 30°C. Реакционную

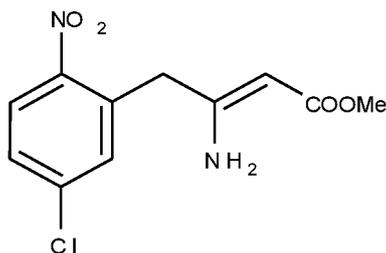
10 смесь перемешивали в течение 4 часов при 45°C, затем раствор охладили до 0°C и добавили 90 мл 1N соляной кислоты и 90 мл воды. Выпавший в осадок материал отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 6,62 г (85%) титульного продукта в виде белого порошка, который использовали без дальнейшей очистки на следующей стадии.

15 б) метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноат

Смесь 6,62 г (19,4 ммоль) 5-[2-(5-хлор-2-нитрофенил)-1-гидроксиэтилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона, 70 мл метанола и 280 мл толуола нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охладили до комнатной

20 температуры, добавили 130 мл насыщенного раствора NaCl и 100 мл этилацетата, фазы разделили, органическую фазу высушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 5,21 г (99%) титульного продукта в форме масла кремового цвета, которое кристаллизовалось после нахождения в покое в течение нескольких дней. МС (ИЭР) m/z 272,1 (M+H)<sup>+</sup>.

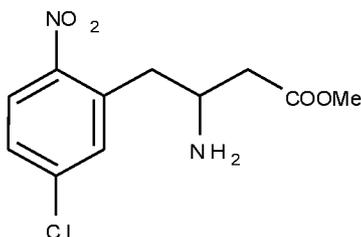
С) метил-3-амино-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бут-2-еноат



Смесь 5,40 г (20 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата, 60 мл метанола и 7,8 г (101 ммоль) ацетата аммония нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов, затем сконцентрировали. К остатку добавили насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 4,85 г (90%) титульного продукта в форме желтого твердого вещества. МС (ИЭР)  $m/z$  271,7 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

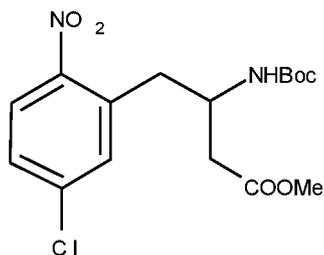
10

д) метил-3-амино-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутаноат



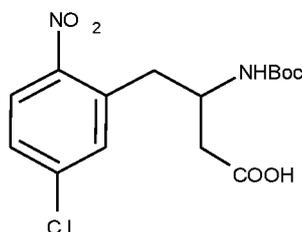
11,23 г (41,5 ммоль) метил-3-амино-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бут-2-еноата растворили в 120 мл уксусной кислоты и во время охлаждения и перемешивания добавили 6,27 г (29,6 ммоль)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего добавили еще 6,27 г (29,6 ммоль)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и вылили в воду, находившуюся при температуре таяния льда. pH смеси довели до 8 твердым  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу высушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 11,32 г (100%) титульного продукта в форме желтого масла. МС (ИЭР)  $m/z$  273,7 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Е) метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутаноат

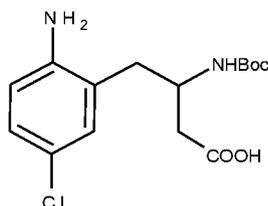


К смеси 11,32 г (41,5 ммоль) метил-3-амино-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутаноата, 330 мл метанола и 6,82 г (82,4 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$  во время  
 5 охлаждения и перемешивания добавили 11,32 г (51,9 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь сконцентрировали, к остатку добавили 500 мл воды, выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 13,83 г (89%) титульного продукта в форме желтого порошка. МС  
 10 (ИЭР)  $m/z$  395,0  $(M+Na)^+$ .

ф) 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановая кислота



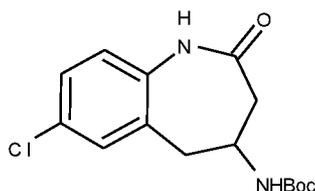
К перемешиваемой смеси 13,83 г (37,1 ммоль) метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутаноата, 260 мл THF, 130 мл  
 15 метанола и 130 мл воды при перемешивании добавили 8 г (190 ммоль) лития гидроксида моногидрата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов и затем сконцентрировали. К остатку добавили 300 мл воды, pH смеси довели до 5 10%-ным раствором соляной кислоты и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Выпавший в  
 20 осадок продукт отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 13,2 г (99%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  381,1  $(M+Na)^+$ .

Интермедиат 24-(2-амино-5-хлорфенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановая кислотаСпособ А

- 5 К смеси 5,28 г (14,7 ммоль) 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановой кислоты (Интермедиат 1), 140 мл метанола и 350 мг (1,47 ммоль) никеля хлорида гексагидрата при охлаждении на льду добавили 1,35 г (35,7 ммоль)  $\text{NaBH}_4$ , затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. pH реакционной смеси довели до 6 10%-ным
- 10 раствором соляной кислоты, смесь профильтровали через целит, фильтрат сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 2,11 г (44%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  351,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

Способ В)

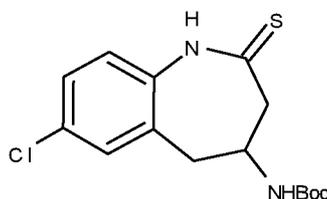
- 15 К смеси 3,0 г (8,34 ммоль) 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановой кислоты (Интермедиат 1) и 400 мл толуола в атмосфере аргона добавили 300 мг Pt/C катализатора, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. После завершения реакции катализатор отфильтровали через целит, промыли метанолом
- 20 и сконцентрировали фильтрат. Таким образом получили 2,64 г (96%) титульного продукта.

Интермедиат 3*Трет*-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат

Смесь 5,52 г (16,79 ммоль) 4-(2-амино-5-хлорфенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты (Интермедиат 2), 60 мл DMF, 3,9 г (20,34 ммоль) EDC, 7 мл (40,2 ммоль) DIPEA и 3,08 г (20,1 ммоль) HOBT перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем реакционную смесь сконцентрировали. К остатку добавили 100 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Кристаллический продукт отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 4,71 г (90%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 333,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 4

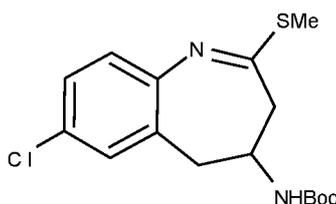
10 *Трет*-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил) карбамат



Смесь 2,35 г (7,56 ммоль) *трет*-бутил(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 3), 65 мл пиридина и 3,98 г (9,84 ммоль) реагента Лавессона перемешивали при 120°C в течение 4 часов, затем реакционную смесь сконцентрировали. К остатку добавили 100 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Кристаллический продукт отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 2,32 г (94%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 327,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 5

20 *Трет*-бутил-[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамат



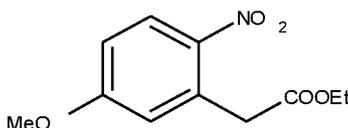
Смесь 2,32 г (7,1 ммоль) *трет*-бутил(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 4), 140 мл ацетона, 1,96 г (14,2 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 1,33 мл (21,4 ммоль) йодометана перемешивали при комнатной

температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь сконцентрировали, к остатку добавили воду и экстрагировали этилацетатом, органическую фазу высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 2,04 г (84%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  341,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

5

### Интермедиат 6

#### Этил-(5-метокси-2-нитрофенил)ацетат

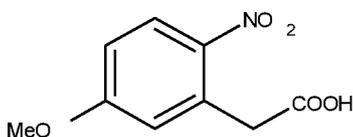


\*Здесь и далее в структурных формулах Et означает этил

К смеси 10,18 г (90,7 ммоль) *трет*-бутоксиды калия и 90 мл сухого DMF по 10 каплям добавили смесь 3,86 мл (36,3 ммоль) этилхлорацетата, 5,56 г (36,3 ммоль) 4-нитроанизола (Merck) и 40 мл сухого DMF при 0°C в атмосфере азота. Полученную темно-пурпурную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,5 часов, затем по каплям добавили 35 мл 3N соляной кислоты и разбавили водой. Смесь 15 дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промыли водным раствором NaCl, высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 7,33 г (84%) титульного продукта в форме коричневого масла. МС (ИЭР)  $m/z$  240,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

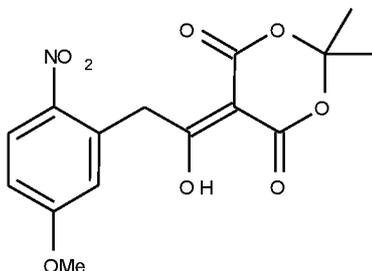
### Интермедиат 7

#### (5-метокси-2-нитрофенил)уксусная кислота

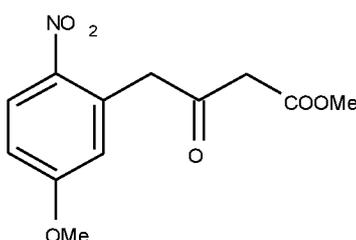


20

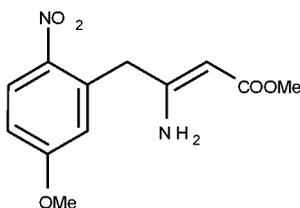
Смесь 7,33 г (30,6 ммоль) этил(5-метокси-2-нитрофенил)ацетата (Интермедиат 6), 1,54 г (36,8 ммоль) лития гидроксида моногидрата, 90 мл THF и 45 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Органический растворитель выпарили и остаток экстрагировали этилацетатом. К 25 водной фазе добавили 40 мл 1N раствора соляной кислоты, дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 2,27 г (35%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  229,1 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 85-[1-гидрокси-2-(5-метокси-2-нитрофенил)этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-ДИОН

- 5 К смеси 2,27 г (10,7 ммоль) (5-метокси-2-нитрофенил)уксусной кислоты (Интермедиат 7), 40 мл сухого ацетонитрила, 1,70 г (11,8 ммоль) кислоты Мельдрума, 131 мг (1,07 ммоль) DMAP и 4,21 мл (24,2 ммоль) DIPEA по каплям добавили 1,46 мл (11,8 ммоль) триацетилхлорида и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. Смесь охладили до 0°C, по каплям
- 10 добавили 26 мл 1N раствора соляной кислоты и разбавили 60 мл воды. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли водой и высушили над пентоксидом фосфора в вакуумном десиккаторе. Таким образом получили 2,45 г (68%) титального продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

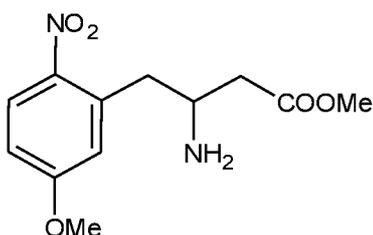
Интермедиат 915 Метил-4-(5-метокси-2-нитрофенил)-3-оксобутаноат

- Смесь 2,45 г (7,26 ммоль) 5-[1-гидрокси-2-(5-метокси-2-нитрофенил)этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (Интермедиат 8), 10 мл метанола и 30 мл толуола перемешивали при 115°C в течение 1,5 часов. Смесь
- 20 охладили до комнатной температуры, добавили этилацетат и водный раствор NaCl. Фазы разделили, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. К остатку добавили циклогексан, перемешивали в течение 1 часа и отфильтровали продукт. Таким образом получили 1,85 г (95%) титального продукта. МС (ИЭР) m/z 268,2 (M+H)<sup>+</sup>.

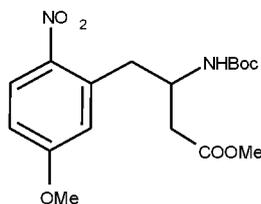
Интермедиат 10Метил-3-амино-4-(5-метокси-2-нитрофенил)бут-2-еноат

Смесь 1,07 г (4 ммоль) метил-4-(5-метокси-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата  
 5 (Интермедиат 9), 20 мл метанола и 6,17 г (80 ммоль) ацетата аммония  
 перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавили  
 водой, перемешивали в течение 1 часа, после чего отфильтровали продукт. Таким  
 образом получили 0,92 г (86%) титульного продукта, который использовали без  
 дальнейшей очистки.

10

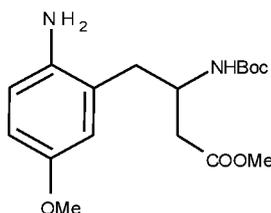
Интермедиат 11Метил-3-амино-4-(5-метокси-2-нитрофенил)бутаноат

К 9 мл уксусной кислоты в течение 45 минут добавили 0,67 г (17,8 ммоль)  
 NaBH<sub>4</sub>, при этом поддерживали температуру около 10°C. К полученной смеси  
 15 добавили 0,79 г (3 ммоль) метил-3-амино-4-(5-метокси-2-нитрофенил)бут-2-еноата  
 (Интермедиат 10) и перемешивали ее при комнатной температуре в течение 1,5  
 часов. Во время охлаждения смесь разбавили водой, затем подщелочили твердым  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы  
 промыли водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и затем водным раствором NaCl, высушили над  
 20 безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили  
 0,69 г (87%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 269,2 (M+H)<sup>+</sup>.

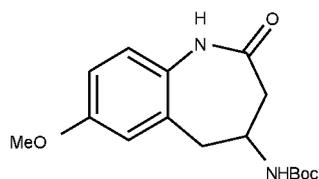
Интермедиат 12Метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-метокси-2-нитрофенил)бутаноат

К смеси 0,69 г (2,6 ммоль) метил-3-амино-4-(5-метокси-2-  
 5 нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 11), 20 мл метанола и 0,7 г (3,22 ммоль) ди-  
*трет*-бутилдикарбоната добавили 0,43 г (5,14 ммоль) NaHCO<sub>3</sub> при 10°C.  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов,  
 разбавили водой и отфильтровали выпавший в осадок продукт. Таким образом  
 получили 0,72 г (76%) титulyного продукта. МС (ИЭР) m/z 269,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

10

Интермедиат 13Метил-4-(2-амино-5-метоксифенил)-3-[(*трет*бутоксикарбонил)амино]бутаноат

0,72 г (2 ммоль) метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-метокси-2-  
 15 нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 12) в 50 мл метанола гидрогенизировали в  
 присутствии 80 мг 10% Pd/C при комнатной температуре и атмосферном давлении.  
 После фильтрации катализатора фильтрат сконцентрировали с получением 0,62 г  
 (94%) титulyного продукта. МС (ИЭР) m/z 339,3 (M+H)<sup>+</sup>.

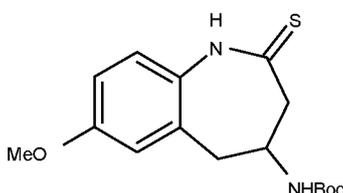
Интермедиат 14*Трет*-бутил-(7-метокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат

20

0,56 г (1,7 ммоль) метил-4-(2-амино-5-метоксифенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутаноата (Интермедиат 13) растворили в 12 мл метанола и добавили 0,26 мл 30%-ного метанолового раствора метоксида натрия; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Во время  
 5 охлаждения к смеси добавили 1,7 мл 1N раствора соляной кислоты, разбавили водой и полученный осадок отфильтровали, промыли водой и высушили на пентоксидом фосфора в вакуумном десиккаторе. Таким образом получили 0,4 г (80%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  329,2 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 15

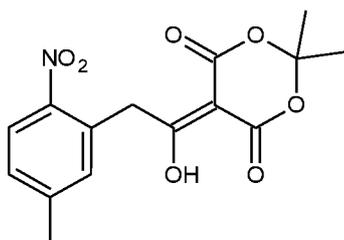
10 *Трет*-бутил-(7-метокси-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил)карбамат



Смесь 0,44 г (1,4 ммоль) *трет*-бутил-(7-метокси-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 14), 20 мл пиридина и 1,34 г (3,3 ммоль) реагента Лавессона перемешивали при 120°C в течение 4,5 часов.  
 15 Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили этилацетатом и дважды промыли 5%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. К остатку добавили диэтиловый эфир и выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровали после 1 часа перемешивания. Неочищенный продукт перекристаллизовали из 7 мл этанола  
 20 с получением 0,15 г (32%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  345,2 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 16

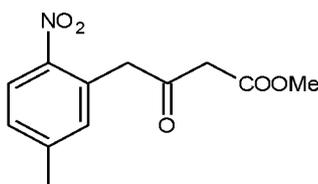
5-[1-гидрокси-2-(5-метил-2-нитрофенил)этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



Титульный продукт получили из 2-(5-метил-2-нитрофенил)уксусной кислоты (Astatech Inc.) способом, описанным для Интермедиата 8, и использовали без дальнейшей очистки.

Интермедиат 17

5 Метил-4-(5-метил-2-нитрофенил)-3-оксобутаноат

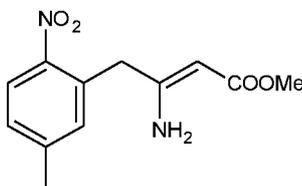


Титульный продукт получили из 5-[1-гидрокси-2-(5-метил-2-нитрофенил)этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (Интермедиат 16) способом, описанным для Интермедиата 9, и использовали без дальнейшей очистки.

10

Интермедиат 18

Метил-3-амино-4-(5-метил-2-нитрофенил)бут-2-еноат

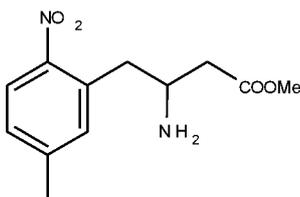


Титульный продукт получили из метил-4-(5-метил-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Интермедиат 17) способом, описанным для Интермедиата 10, и использовали без дальнейшей очистки.

15

Интермедиат 19

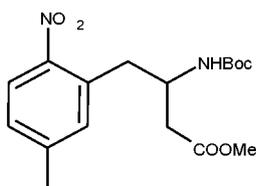
Метил-3-амино-4-(5-метил-2-нитрофенил)бутаноат



Титульный продукт получили из метил-3-амино-4-(5-метил-2-нитрофенил)бут-2-еноата (Интермедиат 18) способом, описанным для Интермедиата 11, и использовали без дальнейшей очистки.

#### Интермедиат 20

#### 5 Метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-метил-2-нитрофенил)бутаноат

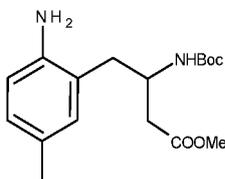


Титульный продукт получили из метил-3-амино-4-(5-метил-2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 19) способом, описанным для Интермедиата 12, и использовали без дальнейшей очистки.

10

#### Интермедиат 21

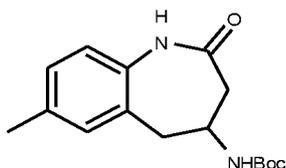
#### Метил-4-(2-амино-5-метил-фенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутаноат



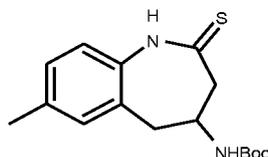
Титульный продукт получили из метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-метил-2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 20) способом, описанным для Интермедиата 13, и использовали без дальнейшей очистки.

#### Интермедиат 22

#### *Трет*-бутил-(7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат

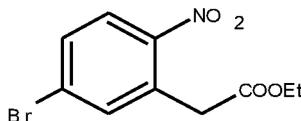


Титульный продукт получили из метил-4-(2-амино-5-метил-фенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутаноата (Интермедиат 21) способом, описанным для Интермедиата 14. МС (ИЭР)  $m/z$  313,1 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 23Трет-бутил-(7-метил-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил)карбамат

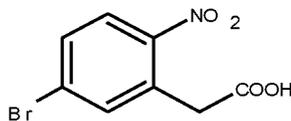
Смесь 0,71 г (2,4 ммоль) трет-бутил(7-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 22), 25 мл сухого THF и 0,59 г (1,47 ммоль) реагента Лавессона перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпарили и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси циклогексан:этилацетат=80:20 в качестве элюента с получением 0,42 г (56%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  307 (M+N)<sup>+</sup>.

10

Интермедиат 24Этил-(5-бром-2-нитрофенил)ацетат

Титульный продукт получили из 4-нитро-бромбензола (Combi-Blocks Inc.) способом, описанным для Интермедиата 6. МС (ИЭР)  $m/z$  305,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

15

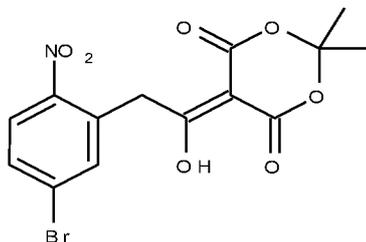
Интермедиат 25(5-бром-2-нитрофенил)уксусная кислота

Титульный продукт получили из этил(5-бром-2-нитрофенил)ацетата (Интермедиат 24) способом, описанным для Интермедиата 7, и использовали без дальнейшей очистки.

20

Интермедиат 26

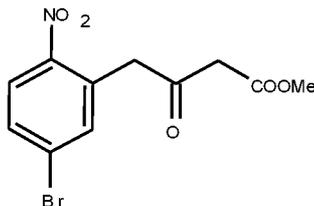
5-[1-гидрокси-2-(5-бром-2-нитрофенил)этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



5 Титульный продукт получили из (5-бром-2-нитрофенил)уксусной кислоты (Интермедиат 25) способом, описанным для Интермедиата 8, и использовали без дальнейшей очистки.

Интермедиат 27

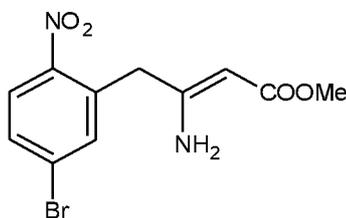
Метил-4-(5-бром-2-нитрофенил)-3-оксобутаноат



10 Титульный продукт получили из 5-[1-гидрокси-2-(5-бром-2-нитрофенил)этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (Интермедиат 26) способом, описанным для Интермедиата 9. МС (ИЭР)  $m/z$  335,0 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

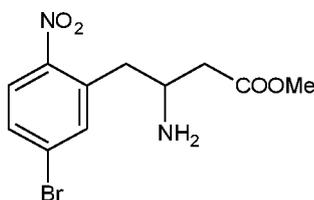
Интермедиат 28

Метил-3-амино-4-(5-бром-2-нитрофенил)бут-2-еноат

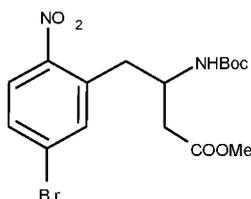


15

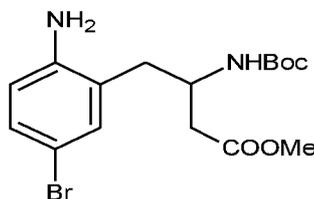
Титульный продукт получили из метил-4-(5-бром-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Интермедиат 27) способом, описанным для Интермедиата 10, и использовали без дальнейшей очистки.

Интермедиат 29Метил-3-амино-4-(5-бром-2-нитрофенил)бутаноат

5 Титульный продукт получили из метил-3-амино-4-(5-бром-2-нитрофенил)бут-2-еноата (Интермедиат 28) способом, описанным для Интермедиата 11. МС (ИЭР)  $m/z$  319,0 (M+H)<sup>+</sup>.

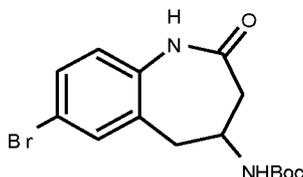
Интермедиат 30Метил-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-бром-2-нитрофенил)бутаноат

10 Титульный продукт получили из метил-3-амино-4-(5-бром-2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 29) способом, описанным для Интермедиата 12. МС (ИЭР)  $m/z$  439,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

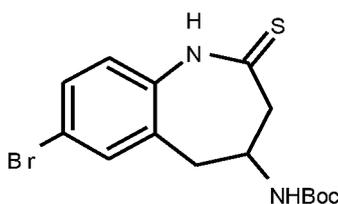
Интермедиат 31Метил-4-(2-амино-5-бром-фенил)-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]бутаноат

15

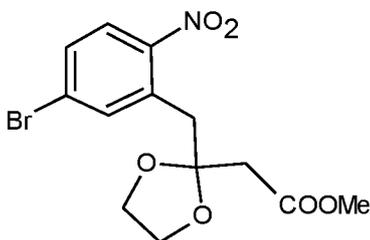
2,45 г (5,87 ммоль) метил-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-бром-2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 30) в 200 мл толуола гидрогенизировали при комнатной температуре и атмосферном давлении в присутствии 0,25 г 5%-ного Pt/C катализатора. После фильтрации катализатора фильтрат сконцентрировали с  
20 получением 2,15 г (94%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  409,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

Интермедиат 32Трет-бутил-(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил)карбамат

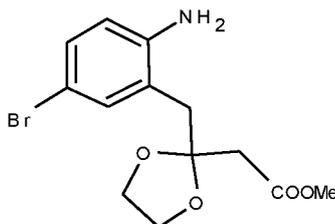
К смеси 2,15 г (5,55 ммоль) метил-4-(2-амино-5-бром-фенил)-3-[(*трет*-  
 5 бутоксикарбонил)амино]бутаноата (Интермедиат 31) и 60 мл сухого THF в  
 атмосфере азота при 0°C в течение 30 минут добавили 0,69 г (6,11 ммоль) *трет*-  
 бутоксида калия и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в  
 течение 3 часов. Затем добавили сухой лед, после чего смесь разбавили  
 этилацетатом и водой. Фазы разделили, водную фазу экстрагировали  
 10 этилацетатом, объединенные органические фазы промыли водным раствором NaCl,  
 высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. К  
 неочищенному продукту добавили диэтиловый эфир, перемешивали смесь в  
 течение 1 часа при комнатной температуре, профильтровали и промыли  
 15 диэтиловым эфиром. Таким образом получили 0,83 г (42%) титального продукта. МС  
 (ИЭР) m/z 409,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

Интермедиат 33Трет-бутил-(7-бром-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил)карбамат

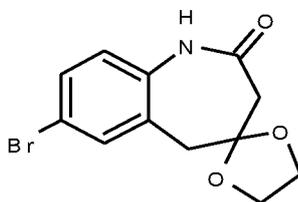
Смесь 0,83 г (2,3 ммоль) *трет*-бутил(7-бром-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-  
 20 бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 32), 28 мл сухого THF и 0,57 г (1,4 ммоль)  
 реагента Лавессона перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.  
 Растворитель выпарили, к остатку добавили диэтиловый эфир и выпавшее в осадок  
 твердое вещество отфильтровали после перемешивания в течение 1 часа. Таким  
 образом получили 0,79 г (91%) титального продукта. МС (ИЭР) m/z 371 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 34Метил-[2-(5-бром-2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат

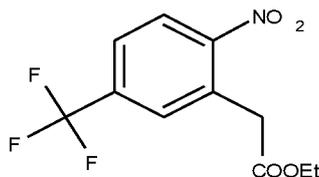
Смесь 3,28 г (10,4 ммоль) метил-4-(5-бром-2-динитрофенил)-3-оксобутаноата  
 5 (Интермедиат 27), 1,7 мл метанола, 118 мг (0,6 ммоль) п-толуол-сульфоновой  
 кислоты моногидрата, 5,68 мл (52 ммоль) триметилортоформиата и 11,6 мл (207  
 ммоль) этиленгликоля перемешивали при 50°C в течение 96 часов. К реакционной  
 смеси добавили водный раствор  $K_2CO_3$ , затем дважды экстрагировали  
 этилацетатом. Органические фазы высушили над безводным  $Na_2SO_4$ ,  
 10 профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством  
 хроматографии на колонке с использованием смеси циклогексан:этилацетат=80:20 в  
 качестве элюента. Таким образом получили 2,29 г (61%) титульного продукта. МС  
 (ИЭР)  $m/z$  379,1 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 3515 Метил-[2-(2-амино-5-бромбензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат

2,29 г (6,4 ммоль) метил-[2-5-бром-2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-  
 ил]ацетата (Интермедиат 34) в 200 мл толуола гидрогенизировали при комнатной  
 температуре и атмосферном давлении в присутствии 0,56 г 5%-ного Pt/C  
 20 катализатора. После фильтрации катализатора фильтрат сконцентрировали с  
 получением 2,1 г (100%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  330,0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 367-бром-1,5-дигидроspиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-он

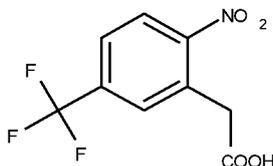
5 Титульный продукт получили из метил-[2-(2-амино-5-бромбензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 35) способом, описанным для Интермедиата 32. МС (ИЭР)  $m/z$  300,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 37Этил-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]ацетат

10 7,45 г (66,55 ммоль) *трет*-бутоксиды калия добавили к 75 мл DMF при перемешивании в атмосфере аргона. Смесь охладили до 0°C и по каплям добавили раствор 5,00 г (26,16 ммоль) 1-нитро-4-(трифторметил)бензола (Apollo Scientific Ltd.) и 2,98 мл (28,00 ммоль) этилового эфира хлоруксусной кислоты в 25 мл DMF. Получили темно-пурпурную смесь, которую перемешивали при 0°C в течение 1,5

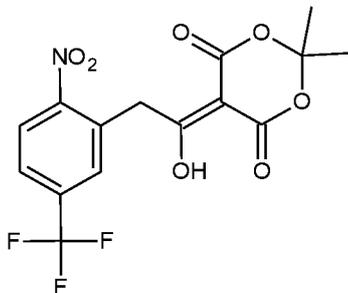
15 часов. В условиях охлаждения водой при температуре таяния льда к реакционной смеси добавили 5%-ную уксусную кислоту, доведя pH раствора до примерно 3. В результате подкисления цвет раствора стал желтым. Реакционную смесь экстрагировали 3x50 мл этилацетата и объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaCl. Раствор

20 высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 6,86 г (95%) титульного продукта в форме оранжевого масла. МС (ИЭР)  $m/z$  278,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 38[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]уксусная кислота

6,85 г (24,71 ммоль) этил-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]ацетата  
 5 (Интермедиат 37) растворили в смеси 100 мл THF, 50 мл метанола и 50 мл воды.  
 5,18 г (123,45 ммоль) лития гидроксида моногидрата добавили к оранжевому  
 раствору и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в  
 течение 12 часов. Реакционную смесь сконцентрировали и после разбавления  
 водой довели pH до примерно 4-5 1N раствором соляно кислоты. Появился  
 10 оранжевый осадок, который отфильтровали (исходный материал для предыдущей  
 стадии – 1-нитро-4-(трифторметил)бензол). Дальнейшее подкисление (pH = 2)  
 привело к дальнейшему осаждению (ожидаемый продукт), поэтому суспензию  
 охладили в бане с водой при температуре таяния льда, желтый кристаллический  
 материал отфильтровали и промули небольшим количеством воды. Кислую водную  
 15 фазу дважды экстрагировали 30 мл этилацетата, объединенные органические фазы  
 промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и  
 сконцентрировали. Желтый продукт высушили в сушильной печи. Таким образом  
 получили 4,88 г (79?) титульного продукта в форме желтого порошка. МС (ИЭР) m/z  
 не ионизируется.

20

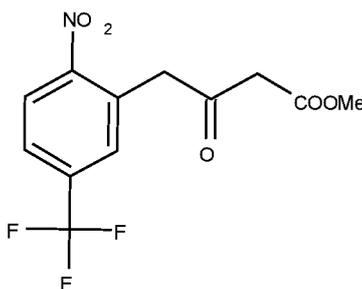
Интермедиат 395-{1-гидрокси-2-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]этилиден}-2,2-диметил-1,3-  
диоксан-4,6-дион

4,79 г (19,23 ммоль) [2-нитро-5-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты  
 25 (Интермедиат 38) растворили в 250 мл ацетонитрила. К раствору добавили 7,54 мл

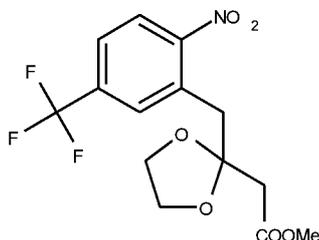
(43,30 ммоль) DIPEA, 3,05 г (21,20 ммоль) кислоты Мельдрума и 0,24 г (1,92 ммоль) DMAP. При умеренном перемешивании и с измерением температуры раствора по каплям добавили 2,61 мл (21,20 ммоль) триметилацетилхлорида так, чтобы температура смеси не превышала 30°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. Раствор охладили в бане с водой, имевшей температуру таяния льда, и довели pH до кислого посредством добавления 90 мл 1N раствора соляной кислоты. После добавления еще 90 мл воды произошла выраженная преципитация, осадок отфильтровали, промыли маточным раствором, а затем водой. Продукт высушили в вакууме с использованием пентоксида фосфора при комнатной температуре. Таким образом получили 6,02 г (83%) титульного продукта в форме белого порошка. МС (ИЭР) m/z разлагается.

#### Интермедиат 40

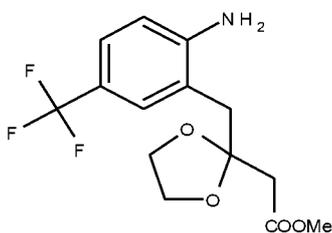
#### Метил-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]-3-оксобутаноат



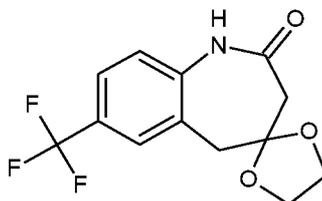
5,11 г (13,60 ммоль) 5-[1-гидрокси-2-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]этилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (Интермедиат 39) растворили в смеси 68 мл метанола и 264 мл толуола и перемешивали реакционную смесь при 110°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры в раствор влили 130 мл насыщенного раствора NaCl и 100 мл этилацетата. Фазы разделили и органическую фазу высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 4,09 г (98%) титульного продукта в форме желтого воскообразного материала. МС (ИЭР) m/z 306,1 (M+H)<sup>+</sup>; 323,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Интермедиат 41Метил{2-[2-нитро-5-(трифторметил)бензил]-1,3-диоксолан-2-ил}ацетат

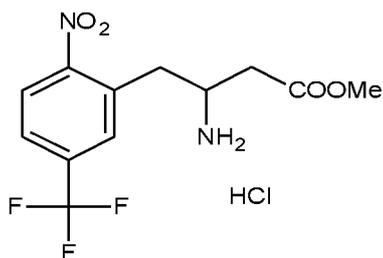
К смеси 4,87 г (15,95 ммоль) метил-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]-3-  
 5 оксобутаноата (Интермедиат 40), 2,46 мл (60,80 ммоль) метанола, 15,00 мл (268,00  
 ммоль) этиленгликоля и 7,49 мл (68,50 ммоль) триметилортоформиата добавили  
 0,18 г (0,94 ммоль) п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата. Реакционную смесь  
 перемешивали при 50°C в течение 72 часов, затем охладили и добавили 70 мл  
 насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 70 мл воды, что привело к интенсивной  
 10 преципитации в смеси. Смесь дважды экстрагировали 100 мл этилацетата и  
 объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl. После  
 просушивания над MgSO<sub>4</sub> их профильтровали и сконцентрировали. Остаток  
 очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси  
 циклогексан:этилацетат=4:1 в качестве элюента. Таким образом получили 2,75 г  
 15 (49%) титульного продукта в форме светло-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 316,1  
 (M+H)<sup>+</sup>; 367,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Интермедиат 42Метил{2-[2-амино-5-(трифторметил)бензил]-1,3-диоксолан-2-ил}ацетат

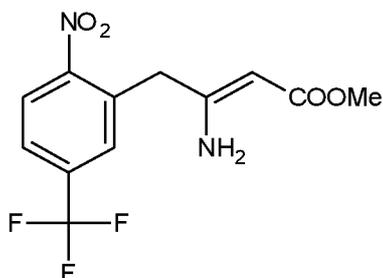
20 2,19 г (6,27 ммоль) метил{2-[2-нитро-5-(трифторметил)бензил]-1,3-диоксолан-  
 2-ил}ацетата (Интермедиат 41) в 50 мл толуола гидрогенизировали при комнатной  
 температуре и атмосферном давлении в присутствии 0,219 г 5%-ного Pt/C  
 катализатора. После фильтрации катализатора фильтрат сконцентрировали с  
 получением 2,00 г (100%) титульного продукта в форме светло-оранжевого масла.  
 25 МС (ИЭР) m/z 320,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 437-(трифторметил)-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-он

2,00 г (6,3 ммоль) метил{2-[2-амино-5-(трифторметил)бензил]-1,3-диоксолан-2-ил}ацетата (Интермедиат 42) растворили в 70 мл сухого THF, затем в атмосфере аргона раствор охладили до 0°C и добавили 0,78 г (6,91 ммоль) *трет*-бутоксиды калия. Раствор темного цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем к реакционной смеси добавили сухой лед. Раствор сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Таким образом получили 1,05 г (58%) титульного продукта в форме белого порошка. МС (ИЭР)  $m/z$  288,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 44Метил-3-амино-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутаноата гидрохлорид

15

а) Метил-3-амино-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бут-2-еноат

1,00 г (3,3 ммоль) метил-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]-3-оксобутаноата (Интермедиат 40) растворили в 30 мл метанола и добавили 2,78 г (36,0 ммоль)

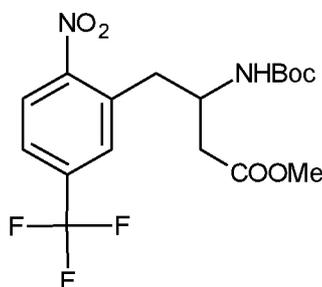
ацетата аммония. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. К светло-коричневому раствору добавили 150 мл воды и экстрагировали дважды 70 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали, затем высушили над пентоксидом фосфора в десиккаторе. Таким образом получили 0,96 г (96%) продукта.

b) Метил-3-амино-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутаноата гидрохлорид

2,00 г (9,4 ммоль) NaBH(OAc)<sub>3</sub> добавили к 15 мл ледяной уксусной кислоты при 10°C и водном охлаждении. К полученному раствору по каплям добавили смесь 0,96 г (3,2 ммоль) метил-3-амино-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бут-2-еноата в 5 мл ледяной уксусной кислоты и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем при охлаждении водой при температуре таяния льда к реакционной смеси добавили 50 мл воды и 50 мл 30%-ного раствора NaOH. pH довели до примерно 8 насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и дважды экстрагировали 70 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над MgSO<sub>4</sub> и профильтровали. К профильтрованному раствору в этилацетате добавили рассчитанное количество 2,5 М раствора соляной кислоты в этилацетате и смесь сконцентрировали. Остаток кристаллизовали посредством растирания с диизопропиловым эфиром. Таким образом получили 0,78 г (72%) титульного продукта в форме белого порошка. МС (ИЭР) m/z 307,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 45

Метил-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутаноат



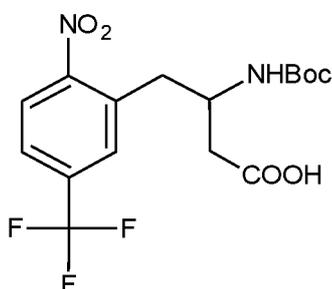
25

0,78 г (2,3 ммоль) метил-3-амино-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутаноата гидрохлорида (Интермедиат 44) растворили в 20 мл метанола. К полученному раствору добавили 0,77 г (9,10 ммоль) NaHCO<sub>3</sub> и к

суспензии при охлаждении льдом и перемешивании добавили 0,62 г (2,85 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната, затем реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 16 часов. Во время обработки в смесь влили 100 мл воды, затем выпавший в осадок материал отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 0,88 г (72%) титульного продукта в форме белого порошка. МС (ИЭР)  $m/z$  429,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

Интермедиат 46

3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутановая кислота

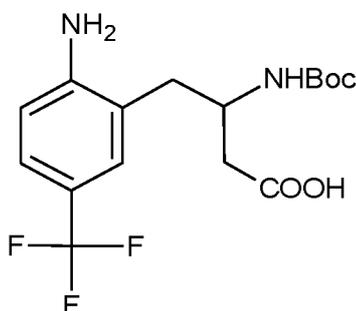


10

Титульный продукт получили из метил-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутаноата (Интермедиат 45) способом, описанным для стадии f) Способа В) получения Интермедиата 1. МС (ИЭР)  $m/z$  415,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

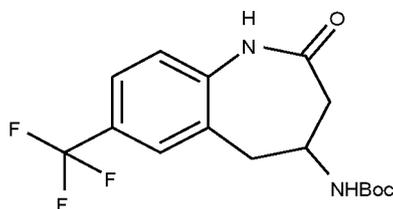
Интермедиат 47

15 4-[2-амино-5-(трифторметил)фенил]-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановая кислота



20

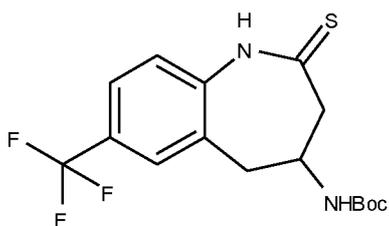
Титульный продукт получили из 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-[2-нитро-5-(трифторметил)фенил]бутановой кислоты (Интермедиат 46) способом, описанным для Интермедиата 42. МС (ИЭР)  $m/z$  385,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

Интермедиат 48Трет-бутил-[2-оксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил]карбамат

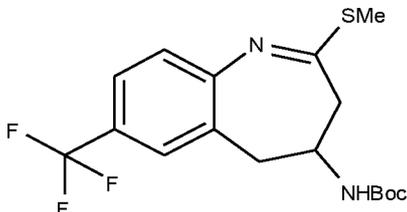
- 5 Смесь 0,60 г (1,7 ммоль) 4-[2-амино-5-(трифторметил)фенил]-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты (Интермедиат 47), 20 мл DMF, 0,60 мл (3,39 ммоль) DIPEA, 0,30 г (1,99 ммоль) HOBT и 0,38 г (1,99 ммоль) EDC перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем сконцентрировали. К остатку добавили 30 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и
- 10 после короткого периода перемешивания выпавший в осадок материал отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 0,49 г (87%) титульного продукта в форме коричневого порошка. МС (ИЭР) m/z 367,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 49Трет-бутил-[2-тиоксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил]карбамат

15



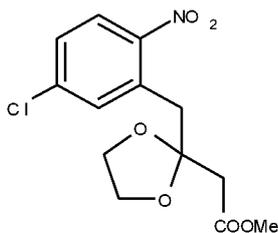
- Смесь 0,46 г (1,3 ммоль) *трет*-бутил-[2-оксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 48), 10 мл пиридина и 0,70 г (1,7 ммоль) реагента Лавессона перемешивали при 120°C в течение 3 часов.
- 20 Реакционную смесь сконцентрировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов после добавления 10 мл воды и 20 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Выпавший в осадок материал отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 0,44 г (92%) титульного продукта в форме коричневого порошка, который использовали без дальнейшей очистки.

Интермедиат 50Трет-бутил-[2-(метилсульфанил)-7-(трифторметил)-4,5-дигидро-3Н-1-бензазепин-4-ил]карбамат

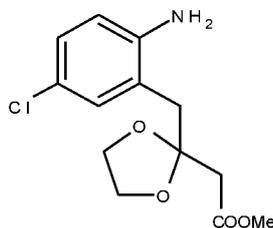
- 5            0,44 г (1,2 ммоль) *трет*-бутил-[2-тиоксо-7-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 49) растворили в 30 мл ацетона и добавили 0,34 г (2,44 ммоль)  $K_2CO_3$ . К реакционной смеси по каплям добавили 0,23 мл (3,7 ммоль) йодометана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. В реакционную смесь влили 20 мл этилацетата и
- 10 органическую фазу вначале промыли водой, затем насыщенным раствором NaCl, высушили над  $MgSO_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 0,46 г (100%) титульного продукта в форме оранжевого порошка. МС (ИЭР)  $m/z$  375,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 51

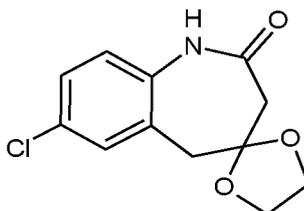
- 15            Метил-[2-(5-хлор-2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат



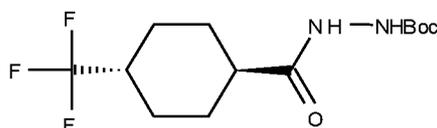
Титульный продукт получили из метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Стадия b) Способа B) получения Интермедиата 1) способом, описанным для Интермедиата 41. МС (ИЭР)  $m/z$  316,1 (M+H)<sup>+</sup>; 333,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Интермедиат 52Метил-[2-(2-амино-5-хлорбензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат

5 Титульный продукт получили из метил-[2-(5-хлор-2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 51) способом, описанным для Интермедиата 42. МС (ИЭР)  $m/z$  286,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 537-хлор-1,5-дигилроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-он

10 Титульный продукт получили из метил-[2-(2-амино-5-хлорбензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 52) способом, описанным для Интермедиата 43. МС (ИЭР)  $m/z$  254,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 54Трет-бутил-2-{{транс-4-(трифторметил)циклогексил}карбонил}гидразина карбоксилат

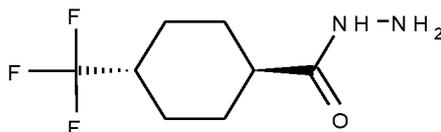
2,13 г (10,9 ммоль) *транс*-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты (Manchester Organics Ltd.) растворили в 50 мл DMF. К раствору добавили 1,44 г (10,9 ммоль) *трет*-бутилгидразина карбоксилата, 4,75 мл (27,3 ммоль) DIPEA, 2,00 г (13,10 ммоль) HOBT и 2,51 г (13,1 ммоль) EDC. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов, затем сконцентрировали. К остатку

добавили 40 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и после непродолжительного перемешивания осадок отфильтровали, промыли водой и высушили в вакуумной печи над пентоксидом фосфора. Таким образом получили 3,35 г (99%) титульного продукта в форме белого порошка. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  310,1.

5

### Интермедиат 55

#### Транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид



3,35 г (10,8 ммоль) *трет*-бутил-2-[[транс-4-

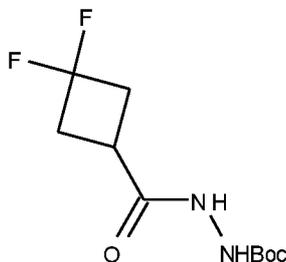
(трифторметил)циклогексил]карбонил}гидразина карбоксилата (Интермедиат 54)

10 растворили в смеси 50 мл этилацетата и 20 мл этанола, затем добавили 30 мл 2,5 М раствора хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавили 150 мл диэтилового эфира и охладили в бане с водой при температуре таяния льда. Выпавший в осадок продукт отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Отфильтрованный

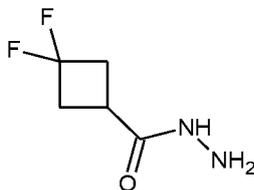
15 материал перемешали с 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  ( $\text{pH} \sim 8$ ), отфильтровали, промыли водой и высушили в вакуумной пчи над пентоксидом фосфора. Таким образом получили 1,77 г (78%) титульного продукта в форме белого порошка. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  210,1.

### Интермедиат 56

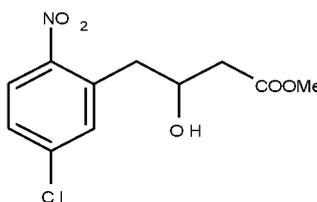
20 *Трет*-бутил-2-[(3,3-дифторциклобутил)карбонил]гидразина карбоксилат



Титульный продукт получили из 3,3-дифтор-циклобутанкарбоновой кислоты (Combi-Blocks Inc.) способом, описанным для Интермедиата 54. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  250,1.

Интермедиат 573,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты гидразид

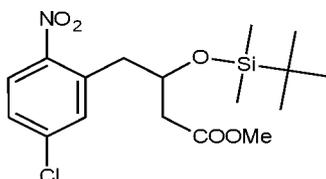
5 Титульный продукт получили из *трет*-бутил-2-[(3,3-дифторциклобутил)карбонил]гидразина карбоксилата (Интермедиат 56) способом, описанным для Интермедиата 55. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  150,1.

Интермедиат 58Метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-гидроксибутанон

10 3,13 г (11,5 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Стадия и) Способа В) получения Интермедиата 1) растворили в 100 мл метанола, раствор охладили до 0°C и к реакционной смеси добавили 0,48 г (12,6 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь сконцентрировали и к остатку добавили 100 мл воды, pH

15 раствора довели до примерно 7 5%-ным раствором соляной кислоты. Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром, органическую фазу высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 2,85 г (90%) титульного продукта, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

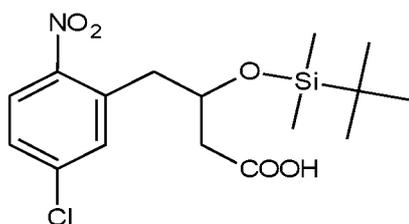
20

Интермедиат 59Метил-3-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутаноат

1,36 г (5,0 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-гидроксибутаноата (Интермедиат 58) растворили в 15 мл DMF, затем добавили 0,85 г (12,4 ммоль) 1Н-имидазола и 0,90 г (6,0 ммоль) *трет*-бутил-диметилхлорсилана. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали продукт 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси н-гексан:этилацетат=4:1 в качестве элюента. Фракции, содержавшие ожидаемый продукт, сконцентрировали с получением 1,70 г (88%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 388,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 60

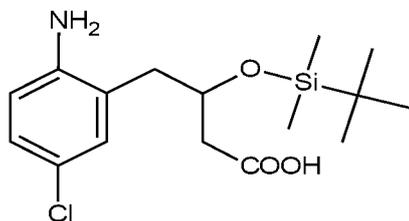
#### 3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановая кислота



Титульный продукт получили из метил-3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 59) способом, описанным для Интермедиата 38. МС (ИЭР) m/z 374,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 61

#### 4-(2-амино-5-хлорфенил)-3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]бутановая кислота

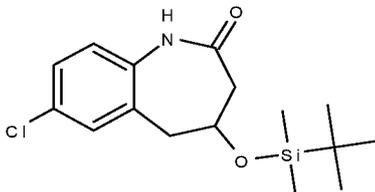


Титульный продукт получили из 3-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]-4-(5-хлор-2-нитрофенил)бутановой кислоты (Интермедиат 60) способом, описанным для Интермедиата 42. МС (ИЭР) m/z 344,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 62

4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1-бензазепин-2-

ОН



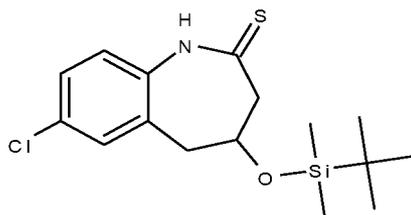
- 5 Титульный продукт получили из 4-(2-амино-5-хлорфенил)-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}бутановой кислоты (Интермедиат 61) способом, описанным для Интермедиата 48. МС (ИЭР)  $m/z$  326,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 63

4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1-бензазепин-2-

10

ТИОН

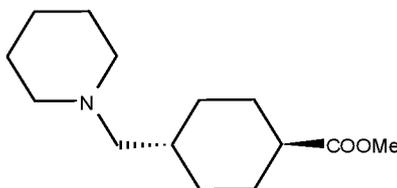


Титульный продукт получили из 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-1-бензазепин-2-она (Интермедиат 62) способом, описанным для Интермедиата 49. МС (ИЭР)  $m/z$  342,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Интермедиат 64

Метил-транс-4-(пиперидин-1-илметил)циклогексана карбоксилат

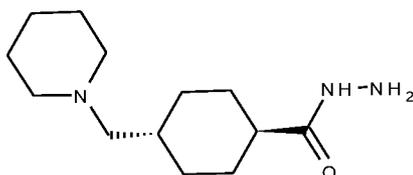


- 0,30 г (1,8 ммоль) метил-транс-4-формилциклогексана карбоксилата (Synthorix) растворили в 10 мл 1,2-дихлорэтана и к раствору добавили 0,52 мл (5,3 ммоль) пиперидина и 0,19 мл (3,4 ммоль) уксусной кислоты. Полученную смесь охладили до 0°C и добавили 1,16 г (5,5 ммоль) NaBH(OAc)<sub>3</sub>; смесь перемешивали
- 20

при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем к реакционной смеси добавили 30 мл воды и довели pH смеси до примерно 2 раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана, объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 0,40 г (95%) титульного продукта, который использовали без дальнейшей очистки.

#### Интермедиат 65

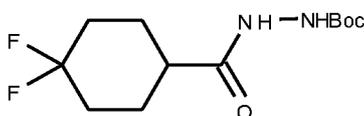
##### Транс-4-(пиперидин-1-илметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид



0,40 г (1,7 ммоль) метил-транс-4-(пиперидин-1-илметил)циклогексана карбоксилата (Интермедиат 64) растворили в 5 мл метанола и раствор вылили в устойчивый против давления стеклянный реактор. Добавили 5 мл (100 ммоль) гидразина гидрата и перемешивали реакционную смесь при  $75^\circ\text{C}$  в течение 16 часов. Реакционную смесь сконцентрировали и выпарили циклогексан и безводный толуол из остатка. Таким образом получили 0,39 г (97%) титульного продукта в форме белого порошка. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  239,2.

#### Интермедиат 66

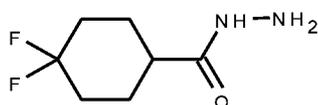
##### Трет-Бутил-2-[(4,4-дифторциклогексил)карбонил]гидразина карбоксилат



Титульный продукт получили из 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (Combi-Blocks Inc.) способом, описанным для интермедиата 54. МС (ИЭР)  $m/z$  301,2 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 67

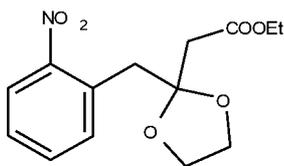
##### 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты гидразид



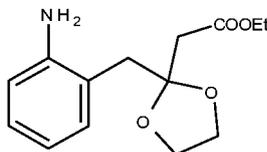
3,39 г (12,2 ммоль) *трет*-бутил-2-[(4,4-дифторциклогексил)карбонил]гидразина карбоксилата (Интермедиат 66) растворили в 50 мл этилацетата, затем к раствору добавили 50 мл 2,5 М раствора хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем сконцентрировали. К остатку добавили 15 мл дихлорметана и 15 мл дистиллированной воды и сдвинули pH водной фазы в щелочную стороны насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем смесь сконцентрировали. Полученный остаток суспендировали в этилацетате, нерастворимое твердое вещество отфильтровали, фильтрат высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 2,08 г (93%) титульного продукта в форме белого порошка. МС (ИЭР) m/z 179,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Интермедиат 68

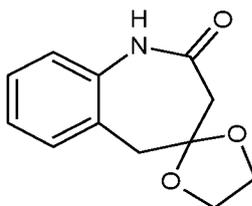
#### Этил-[2-(2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат



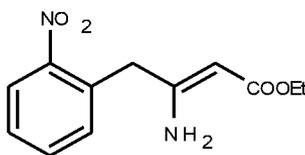
2,00 г (8,0 ммоль) этил-4-(2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Dr. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618) растворили в 25 мл толуола, затем к полученному раствору добавили 4,45 мл (79,6 ммоль) этиленгликоля и 0,23 г (1,19 ммоль) п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата. На колбу надели насадку Дина-Старка и кипятили реакционную смесь в течение 6 часов, после чего перемешивали ее при 50°C в течение 48 часов. Полученную смесь сконцентрировали, остаток смешали с водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Полученный неочищенный продукт очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси циклогексан:этилацетат=4:1 в качестве элюента. Таким образом получили 0,68 г (29%) титульного продукта в форме бледно-желтого масла. МС (ИЭР) m/z 296,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 69Этил-[2-(2-аминобензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат

5 Титульный продукт получили из этил-[2-(2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 68) способом, описанным для Интермедиата 42. МС (ИЭР)  $m/z$  266,2 (M+H)<sup>+</sup>.

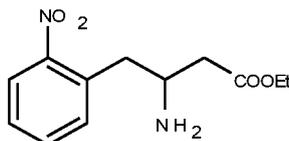
Интермедиат 701,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-(3H)-он

10 Титульный продукт получили из этил-[2-(2-аминобензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 69) способом, описанным для Интермедиата 43. МС (ИЭР)  $m/z$  220,2 (M+H)<sup>+</sup>.

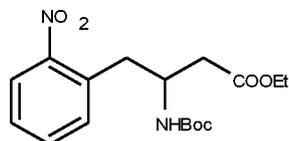
Интермедиат 71Этил-3-амино-4-(2-нитрофенил)бут-2-еноат

15

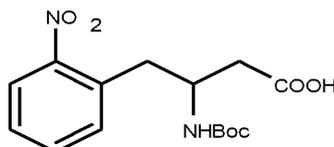
Титульный продукт получили из этил-4-(2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (D. Royer et al., *Tetrahedron* 2008, 64:9607-9618) способом, описанным для Стадии с) Способа В) получения Интермедиата 1. МС (ИЭР)  $m/z$  252,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 72Этил-3-амино-4-(2-нитрофенил)бутаноат

1,29 г (6,1 ммоль)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  растворили в 10 мл уксусной кислоты и к  
 5 полученному раствору по каплям добавили раствор 0,51 г (2,03 ммоль) этил-3-амино-4-(2-нитрофенил)бут-2-еноата в 5 мл уксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем довели pH до 8 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали дихлорметаном, после чего органическую фазу высушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , профильтровали и  
 10 сконцентрировали. Таким образом получили 0,19 г (37%) титульного продукта в форме желтого масла. МС (ИЭР)  $m/z$  253,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

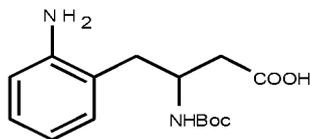
Интермедиат 73Этил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-нитрофенил)бутаноат

15 Титульный продукт получили из этил-3-амино-4-(2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 72) способом, описанным для стадии е) Способа В получения Интермедиата 1. МС (ИЭР)  $m/z$  375,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

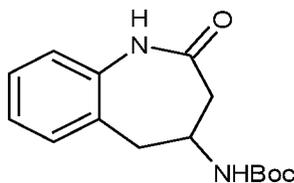
Интермедиат 743-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-нитрофенил)бутановая кислота

20

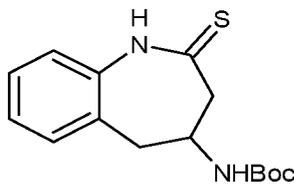
Титульный продукт получили из этил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-нитрофенил)бутаноата (Интермедиат 73) способом, описанным для стадии f) Способа В) получения Интермедиата 1. МС (ИЭР)  $m/z$  347,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 754-(2-аминофенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановая кислота

5 Титульный продукт получили из 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-(2-нитрофенил)бутановой кислоты (Интермедиат 74) способом, описанным в Способе В) получения Интермедиата 2. МС (ИЭР)  $m/z$  295,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

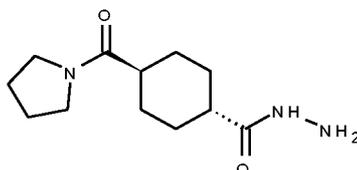
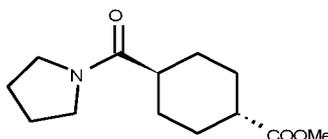
Интермедиат 76*Трет*-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат

10 Титульный продукт получили из 4-(2-аминофенил)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты (Интермедиат 75) способом, описанным для Интермедиата 3. МС (ИЭР)  $m/z$  299,0 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 77*Трет*-бутил-(2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат

15

Титульный продукт получили из *трет*-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 76) способом, описанным для Интермедиата 4, и использовали его без дальнейшей очистки.

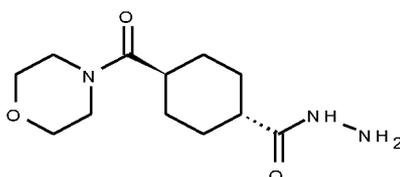
Интермедиат 78Транс-4-(пирролидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида) Метил-транс-4-(пирролидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоксилат

5

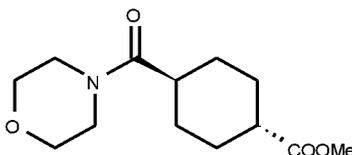
Смесь 186 мг (1 ммоль) *транс*-4-(метоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (Combi-Blocks Inc.), 83,5 мкл (1 ммоль) пирролидина, 5 мл сухого DMF, 348 мкл (2 ммоль) DIPEA, 230 мг (1,2 ммоль) EDC и 162 мг (1,2 ммоль) HOBT перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси добавили этилацетат и водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Фазы разделили и водную фазу один раз экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промыли 1N раствором соляной кислоты и водой, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 180 мг (75%) титульного продукта. ГХ-МС (ЭИ) m/z 239.

15 б) Транс-4-(пирролидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид

180 мг (0,75 ммоль) метил-*транс*-4-(пирролидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоксилата, 1,1 мл метанола и 1,1 мл гидразина гидрата перемешивали в устойчивом против давления стеклянном реакторе при 75°C в течение 24 часов. Реакционную смесь сконцентрировали и добавили к ней циклогексан, затем выпарили. Таким образом получили 183 мг (76%) титульного продукта. ГХ-МС (ЭИ) m/z 239.

Интермедиат 79Транс-4-(морфолин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид

а) Метил-транс-4-(морфолин-4-илкарбонил)циклогексанкарбоксилат



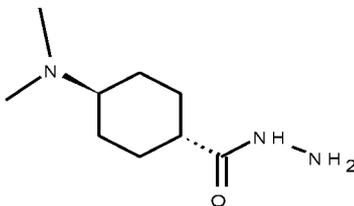
Титульный продукт получили из *транс-4-*  
 (метоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (Combi-Blocks Inc.) и морфолина,  
 5 способом, описанным для стадии а) получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$   
 255.

б) Транс-4-(морфолин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид

Титульный продукт получили из метил-*транс-4-*(морфолин-4-  
 илкарбонил)циклогексанкарбоксилата способом, описанным для стадии б)  
 10 получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  255.

Интермедиат 80

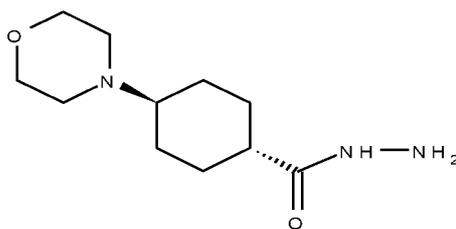
Транс-4-(диметиламино)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид



Титульный продукт получили из метил-*транс-4-*  
 (диметиламино)циклогексанкарбоксилата (EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE  
 15 SEIYAKU CO.) способом, описанным для Интермедиата 65. МС (ИЭР)  $m/z$  186,3  
 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 81

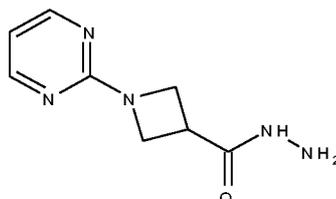
Транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид



Титульный продукт получили из метил-*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексанкарбоксилата (EP 1 582 521 A1 (05.10.2005) TANABE SEIYAKU CO.) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  227.

Интермедиат 82

5 1-(пиримидин-2-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты гидразид

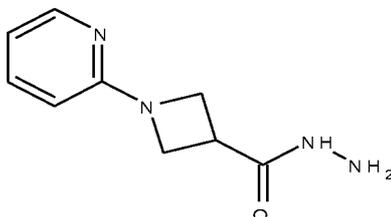


Титульный продукт получили из метил-1-(пиримидин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата (WO 2006/124748 A2 (23.11.2006) LEXICON GENETICS INCORP.) способом, описанным для Интермедиата 65. МС (ИЭР)  $m/z$  194,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Интермедиат 83

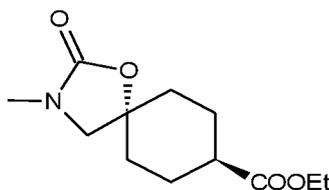
1-(пиридин-2-ил)азетидин-3-карбоновой кислоты гидразид



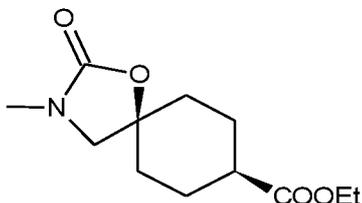
15 Титульный продукт получили из метил-1-(пиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата (WO 2017/007756 A1 (12.01.2017) RODIN THERAPEUTICS INC.) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  192.

Интермедиат 84

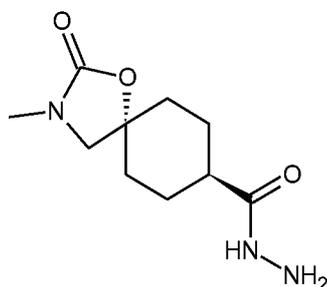
Этил-(*транс*)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат



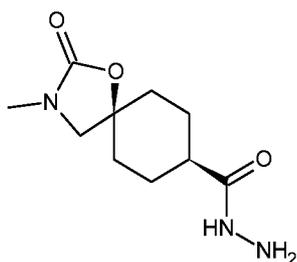
И

Интермедиат 85Этил-(*цис*)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

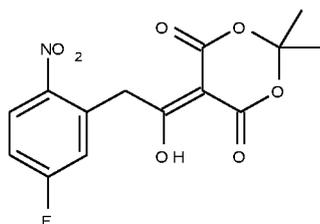
1,8 г (45,0 ммоль) 60%-ной дисперсии гидрида натрия в масле  
5 суспендировали в 60 мл сухого DMF, охладили до 0-5°C, затем по каплям добавили  
6,00 г (26,4 ммоль) смеси в соотношении ~ 1:1 этил-(*цис*)-2-оксо-1-окса-3-  
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата и этил-(*транс*)-2-оксо-1-окса-3-  
азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (WO 2008/092887 A1, (07.08.2008) GLAXO  
GROUP LTD.), растворенных в 60 мл DMF, так, чтобы температура смеси  
10 оставалась в диапазоне от 0°C до 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение  
20 минут при этой температуре, затем по каплям добавили 2,46 мл (39,5 ммоль)  
йодометана в течение 20 минут. Смесь перемешивали в течение следующего часа  
при 0-5°C, затем позволили ей нагреться до комнатной температуры и  
перемешивали 3 часа при этой температуре. Затем по каплям в течение 10 минут  
15 добавили 1,8 мл (31 ммоль) уксусной кислоты, реакционную смесь  
сконцентрировали и дважды выпарили из остатка 90 мл н-гептана. К остатку  
добавили 180 мл этилацетата, 90 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и 90 мл воды,  
фазы разделили, органическую фазу промыли 90 мл NaCl, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством  
20 хроматографии на колонке с использованием смеси толуол:изопропанол=93:7 в  
качестве элюента. Соответствующие фракции сконцентрировали, и остатки  
кристаллизовали из диизопропилового эфира. Таким образом получили 1,38 г (22%)  
этил-(*транс*)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата  
(Интермедиат 84) и 2,45 г (39%) этил-(*цис*)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-  
25 азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 85) в форме белого порошка. ГХ-  
МС (ЭИ) m/z 241.

Интермедиат 86(транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты гидразид

5 Титульный продукт получили из этил-(транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 84) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ) m/z 227.

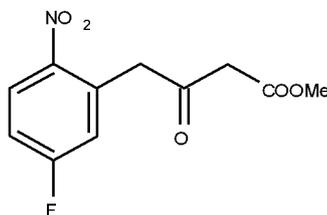
Интермедиат 87(цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты гидразид

10 Титульный продукт получили из этил-(цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 85) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ) m/z 227.

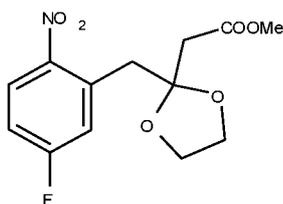
Интермедиат 885-[2-(5-фтор-2-нитрофенил)-1-гидроксиэтилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион

15

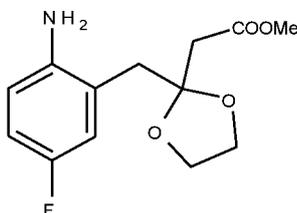
Титульный продукт получили из (5-фтор-2-нитрофенил)уксусной кислоты (Combi-Blocks Inc.) способом, описанным для Интермедиата 39. МС (ИЭР) m/z 348,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

Интермедиат 89Метил-4-(5-фтор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноат

5 Титульный продукт получили из 5-[2-(5-фтор-2-нитрофенил)-1-гидроксиэтилиден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (Интермедиат 88) способом, описанным для Интермедиата 40. МС (ИЭР)  $m/z$  273,1 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

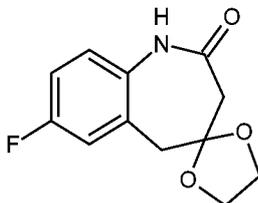
Интермедиат 90Метил-[2-(5-фтор-2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат

10 Титульный продукт получили из метил-4-(5-фтор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Интермедиат 89) способом, описанным для Интермедиата 41. МС (ИЭР)  $m/z$  317,2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

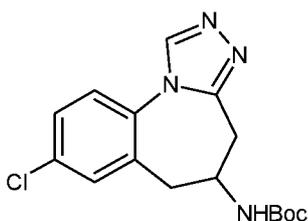
Интермедиат 91Метил-[2-(2-амино-5-фторбензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетат

15

Титульный продукт получили из метил-[2-(5-фтор-2-нитробензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 90) способом, описанным для Интермедиата 42. МС (ИЭР)  $m/z$  270,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Интермедиат 927-фтор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-(3H)-он

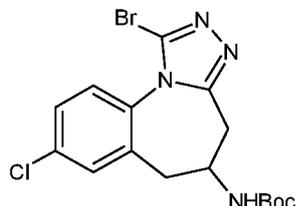
5 Титульный продукт получили из метил-[2-(2-амино-5-фторбензил)-1,3-диоксолан-2-ил]ацетата (Интермедиат 91) способом, описанным для Интермедиата 43. МС (ИЭР)  $m/z$  238,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 93Трет-бутил-(8-хлор-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил)карбамат

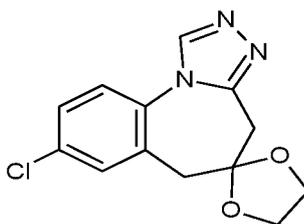
10

164 мг (0,48 ммоль) трет-бутил-[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 5) растворили в 3 мл 1,4-диоксана и полученный раствор нагрели до 90°C. В течение 4 часов в атмосфере аргона добавили 145 мг (2,41 ммоль) формилгидразида. Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение еще 8 часов и после охлаждения до комнатной температуры растворитель выпарили в вакууме. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметана:метанола=95:5 в качестве элюента. Таким образом получили 145 мг (95%) титульного продукта в форме белого твердого вещества. МС (ИЭР)  $m/z$  335,1 (M+H)<sup>+</sup>.

15

Интермедиат 94Трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)карбамат

- 5 528 мг (1,58 ммоль) трет-бутил-(8-хлор-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)карбамата (Интермедиат 93) растворили в 35 мл THF. Добавили 622 мг (3,5 ммоль) N-бромсукцинимиды и полученный бледно-желтый раствор перемешивали в условиях рефлюкса в течение 60 минут при освещении галогеновой лампой типа RH-500 (Tracon Electric). В это время цвет раствора
- 10 вначале стал более темным, а затем постепенно стал бесцветным. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпарили в вакууме. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметана:метанола=97:3 в качестве элюента. Таким образом получили 592 мг (90%) титульного продукта в форме белого твердого вещества. МС (ИЭР) m/z 415,1
- 15 (M+H)<sup>+</sup>.

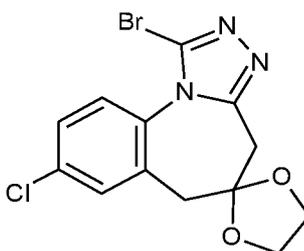
Интермедиат 958'-хлор-4'H,6H'-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]

- 20 356,5 мг (1,405 ммоль) 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) растворили в 22 мл дихлорметана и добавили 11 мкл (0,144 ммоль) трифторуксусной кислоты. В атмосфере аргона добавили 249,4 мг (1,686 ммоль) триметилхлорид тетрафторбората и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. В это время
- 25 5-ю порциями при температуре рефлюкса в течение 4 часов добавили 422,0 мг (7,027 ммоль) формилгидраза, затем реакционную смесь перемешивали при температуре рефлюкса в течение 15 часов. Реакционную смесь сконцентрировали,

остаток растворили в 22 мл диоксана и перемешивали смесь при 80°C в течение 2,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпарили в вакууме. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Таким образом получили 248 мг (64%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  335,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 96

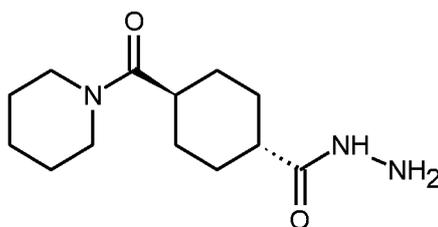
1'-бром-8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин



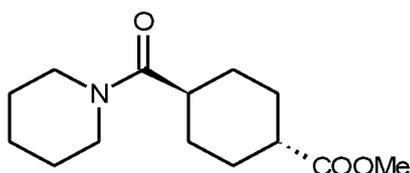
Титульный продукт получили из 8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепина] (Интермедиат 95) способом, описанным для Интермедиата 94. МС (ИЭР)  $m/z$  358,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Интермедиат 97

Транс-4-(пиперидин-1илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид



15 а) Метил-транс-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоксилат



Титульный продукт получили из транс-4-(метоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (Combi-Blocks Inc.) и пиперидина способом, описанным для стадии а) получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  253.

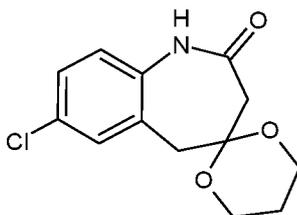
b) Транс-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразид

Титульный продукт получили из метил-транс-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоксилата способом, описанным для стадии b) получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ) m/z 253.

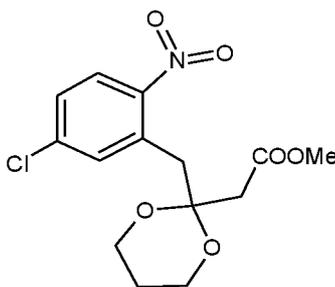
5

Интермедиат 98

7-хлор-1,5-дигидроspиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксан]-2(3H)-он



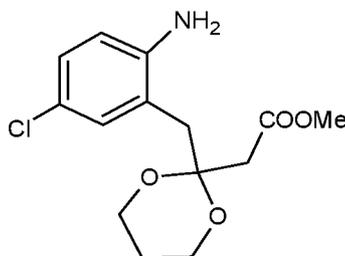
a) Метил-[2-(5-хлор-2-нитробензил)-1,3-диоксан-2-ил]ацетат



10

Титульный продукт получили из метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Стадия b) Способа B) получения Интермедиата 1) и 1,3-пропандиола способом, описанным для Интермедиата 41. МС (ИЭР) m/z 330,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Метил-[2-(2-амино-5-хлорбензил)-1,3-диоксан-2-ил]ацетат



15

Титульный продукт получили из метил-[2-(5-хлор-2-нитробензил)-1,3-диоксан-2-ил]ацетата (Стадия a) получения Интермедиата 98) способом, описанным для Интермедиата 42. МС (ИЭР) m/z 322,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

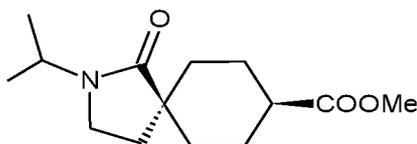
с) 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксан]-2(3H)-он

Титульный продукт получили из метил-[2-(2-амино-5-хлорбензил)-1,3-диоксан-2-ил]ацетата (Стадия b) получения Интермедиата 98) способом, описанным для Интермедиата 43. МС (ИЭР)  $m/z$  268,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Интермедиат 99

Метил-(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

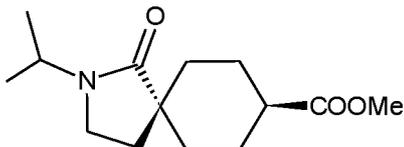


и

Интермедиат 100

10

Метил-(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат

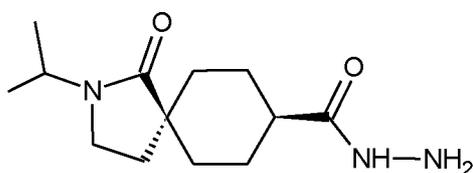


Смесь 0,9 г (4,0 ммоль) диметил-*транс*-1-(2-оксоэтил)циклогексан-1,4-дикарбоксилата (WO 2011/143150 A1, (05. 10. 2011) SANOFI), 40 мл 1,2-дихлорэтана, 316 мкл (3,71 ммоль) изопропиламина и 637 мкл (11,1 ммоль) уксусной кислоты охладили до 5°C и к реакционной смеси добавили 2,36 г (11,1 ммоль) натрия триацетоксиборогидрида с такой скоростью, чтобы температура внутри реактора оставалась ниже 5°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавили водой. pH смеси довели до 8 посредством добавления 10%-ного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фазы разделили и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы последовательно промыли 10%-ным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водой и рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток растворили в 40 мл сухого THF и добавили 330 мг (2,94 ммоль) трет-бутоксидка калия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем нейтрализовали посредством добавления твердого CO<sub>2</sub>. После добавления воды THF выпарили и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали.

Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси циклогексан:этилацетат=45:55 в качестве элюента и получили 56 мг (6%) метил-(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 99) в качестве первой фракции и 172 мг (19%) метил-(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 100) в качестве второй фракции. ГХ-МС (ЭИ) m/z 253.

Интермедиат 101

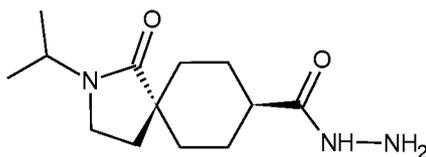
(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбогидразид



10 Титульное соединение получили из метил-(5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 99) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ) m/z 253.

Интермедиат 102

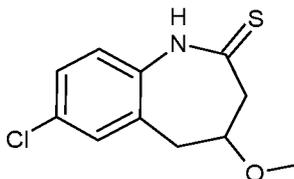
(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбогидразид



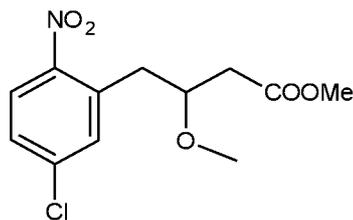
15 Титульное соединение получили из метил-(5r,8r)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (Интермедиат 100) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ) m/z 253.

Интермедиат 103

20 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-тион

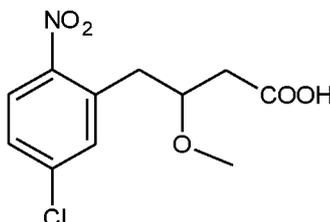


a) Метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-метоксибутаноат



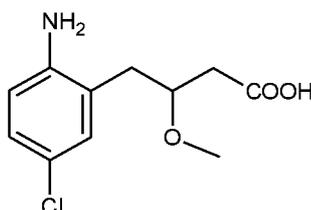
Смесь 1,37 г (5 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-гидроксипутаноата (Интермедиат 58), 90 мл дихлорметана, 1,4 г молекулярного сита 4Å, 3,21 г (15 ммоль) 1,8-бис(диметиламино)нафталина и 2,22 г (15 ммоль) триметилоксония тетрафторбората перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем профильтровали и твердый материал промыли дихлорметаном. Фильтрат промыли 3М раствором HCl и водой, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси циклогексан:этилацетат=65:35 в качестве элюента и получили 1,097 г (76%) титульного соединения. МС (ИЭР) m/z 310,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

b) 4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-метоксибутановая кислота



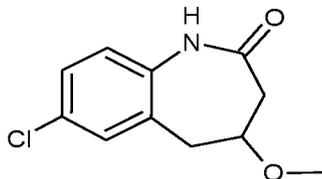
Смесь 0,52 г (1,8 ммоль) метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-метоксибутаноата (Стадия a) получения Интермедиата 103), 5 мл метанола, 0,9 мл 4М раствора NaOH и 1,6 мл воды перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем реакцию подкислили 1М раствором HCl. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли водой и высушили с получением 386 мг (78%) титульного соединения. МС (ИЭР) m/z 296,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

c) 4-(2-амино-5-хлорфенил)-3-метоксибутановая кислота



Титульное соединение получили из 4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-метоксибутановой кислоты (Стадия b) получения Интермедиата 103) способом, описанным в Способе В получения Интермедиата 2. МС (ИЭР)  $m/z$  244,1 (M+H)<sup>+</sup>.

d) 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-он



5

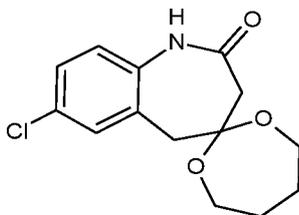
Титульное соединение получили из 4-(2-амино-5-хлорфенил)-3-метоксибутановой кислоты (Стадия c) получения Интермедиата 103) способом, описанным для Интермедиата 3. МС (ИЭР)  $m/z$  226,1 (M+H)<sup>+</sup>.

e) 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-тион

10 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) способом, описанным для Интермедиата 23. МС (ИЭР)  $m/z$  242,1 (M+H)<sup>+</sup>.

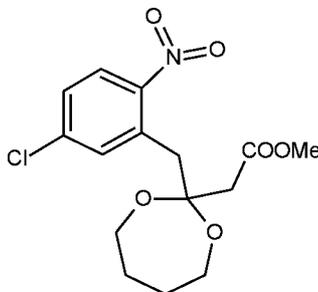
Интермедиат 104

7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксепан]-2-(3H)-он



15

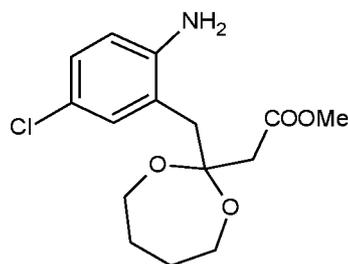
a) Метил-[2-(5-хлор-2-нитробензил)-1,3-диоксепан-2-ил]ацетат



20

Титульное соединение получили из метил-4-(5-хлор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Стадия b) Способа В получения Интермедиата 1) и 1,4-бутандиола способом, описанным для Интермедиата 41. МС (ИЭР)  $m/z$  366,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

b) Метил-[2-(2-амино-5-хлорбензил)-1,3-диоксепан-2-ил]ацетат



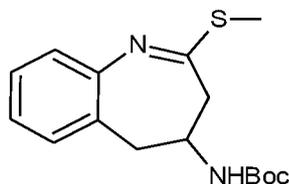
Титульное соединение получили из метил-[2-(5-хлор-2-нитробензил)-1,3-диоксепан-2-ил]ацетата (Стадия а) получения Интермедиата 104) способом, описанным для Интермедиата 42 и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

с) 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксепан]-2(3H)-он

Титульное соединение получили из метил-[2-(2-амино-5-хлорбензил)-1,3-диоксепан-2-ил]ацетата (Стадия b) получения Интермедиата 104) способом, описанным для Интермедиата 43. МС (ИЭР)  $m/z$  282,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Интермедиат 105

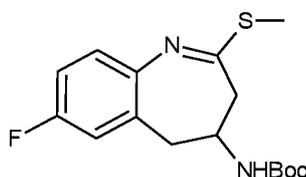
Трет-бутил-[2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамат



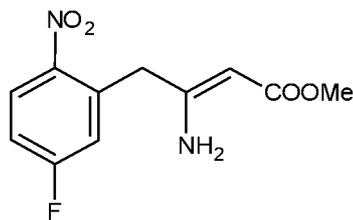
Титульное соединение получили из трет-бутил-(2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 77) способом, описанным для Интермедиата 5, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 106

Трет-бутил-[7-фтор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамат

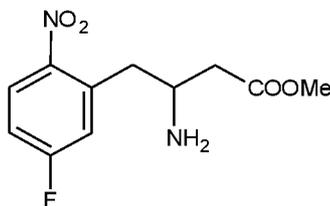


а) Метил-3-амино-4-(5-фтор-2-нитрофенил)бут-2-еноат



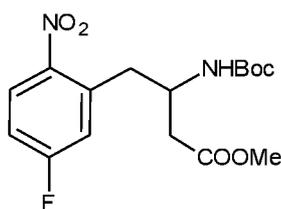
Титульное соединение получили из метил-4-(5-фтор-2-нитрофенил)-3-оксобутаноата (Интермедиат 89) способом, описанным для Стадии с) Способа В  
5 получения Интермедиата 1, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) Метил-3-амино-4-(5-фтор-2-нитрофенил)бутаноат



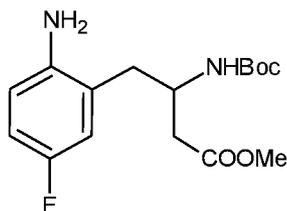
Титульное соединение получили из метил-3-амино-4-(5-фтор-2-  
10 нитрофенил)бут-2-еноата (Стадия а) получения Интермедиата 106) способом, описанным для Стадии d) Способа В получения Интермедиата 1, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

с) Метил-3-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-фтор-2-нитрофенил)бутаноат



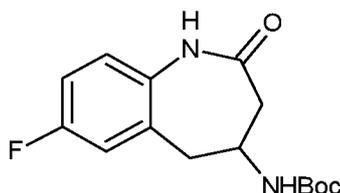
15 Титульное соединение получили из метил-3-амино-4-(5-фтор-2-нитрофенил)бутаноата (Стадия б) получения Интермедиата 106) способом, описанным для Стадии е) Способа В получения Интермедиата 1. МС (ИЭР)  $m/z$  379,1 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

d) Метил-4-(2-амино-5-фторфенил)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутаноат



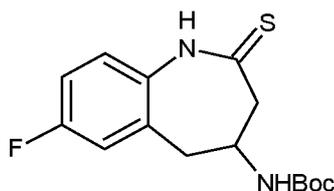
Титульное соединение получили из метил-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(5-фтор-2-нитрофенил)бутаноата (Стадия с) получения Интермедиата 106) 5 способом, описанным для Интермедиата 31, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

e) Трет-бутил-(7-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат



Титульное соединение получили из метил-4-(2-амино-5-фторфенил)-3- 10 [(трет-бутоксикарбонил)амино]бутаноата (Стадия d) получения Интермедиата 106 способом, описанным для Интермедиата 32. МС (ИЭР)  $m/z$  317,1 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

f) Трет-бутил-(7-фтор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамат



Титульное соединение получили из трет-бутил-(7-фтор-2-оксо-2,3,4,5- 15 тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Стадия e) получения Интермедиата 106) способом, описанным для Интермедиата 33, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

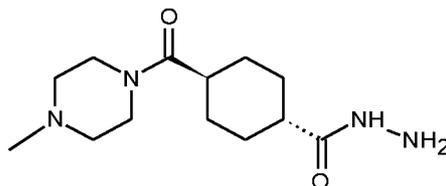
g) Трет-бутил-[7-фтор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамат

Титульное соединение получили из трет-бутил-(7-фтор-2-тиоксо-2,3,4,5- 20 тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Стадия f) получения Интермедиата 106)

способом, описанным для Интермедиата 5, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

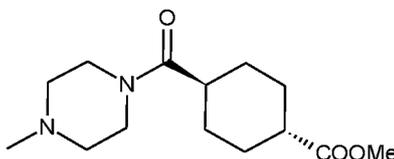
Интермедиат 107

Транс-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]циклогексанкарбогидразид



5

а) Метил-транс-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]циклогексанкарбоксилат



Титульное соединение получили из *транс-4-*(метоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты и 1-метилпиперазина способом, описанным для Стадии а) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

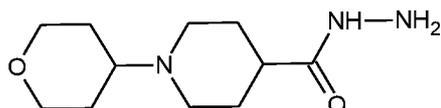
б) Транс-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]циклогексанкарбогидразид

Титульное соединение получили из метил-*транс-4-*[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]циклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 107) способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

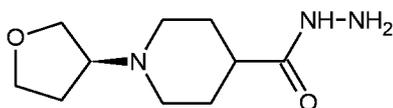
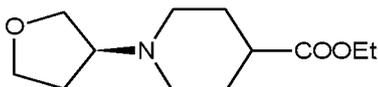
Интермедиат 108

1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-карбогидразид



20

Титульное соединение получили из этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-карбоксилата (WO 2016/138532 A1 (01.09.2016) VERSION CORPORATION) способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

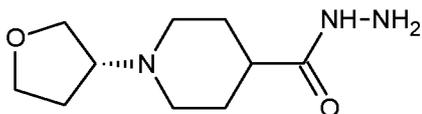
Интермедиат 1091-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразида) Этил-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбоксилат

5

Смесь 1,93 г (7,97 ммоль) (3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил-4-метилбензолсульфоната (WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG), 2,46 мл (15,9 ммоль) этилпиперидин-4-карбоксилата, 39 мл ацетонитрила и 4,4 г (31,9 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> перемешивали при 70°C в течение 24 часов, затем охладили до комнатной температуры и разбавили этилацетатом. Полученную смесь промыли водой и эту водную фазу отбросили. Органический слой промыли 1М раствором HCl и эту кислую водную фазу подщелочили 10%-ным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол = 91:9 в качестве элюента с получением 603 мг (27% титульного соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 227.

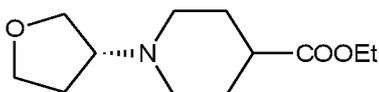
б) 1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразид

Титульное соединение получили из этил-1-[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 109) способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 1101-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразид

25

а) Этил-1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбоксилат



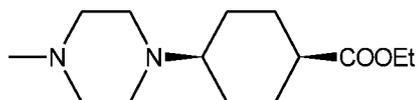
Титульное соединение получили из (3*S*)-тетрагидрофуранил-3-ил-4-метилбензолсульфоната (WO 2016/91776 A1 (16.06.2016) EVOTEC AG) способом, описанным для Стадии а) получения Интермедиата 109. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  227.

б) 1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразид

Титульное соединение получили из этил-1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 110) способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 111

Этил-*цис*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбоксилат

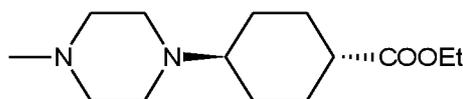


и

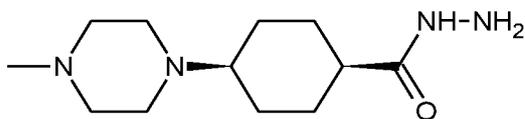
15

Интермедиат 112

Этил-*транс*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбоксилат

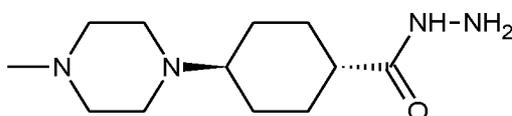


Смесь 1,27 мл (8 ммоль) этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата, 887 мкл (8 ммоль) 1-метилпиперазине, 4 мл метанола и 20 мл дихлорметана охладили до 5°C и к реакционной смеси добавили 3,39 г (16 ммоль) натрия триацетоксиборогидрида с такой скоростью, чтобы температура внутри реактора оставалась ниже 5°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем сконцентрировали. Остаток растворили в 1М растворе HCl и экстрагировали дихлорметаном. Кислую водную фазу подщелочили 10%-ным водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 640 мг (30%) соединений в форме смеси. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  254.

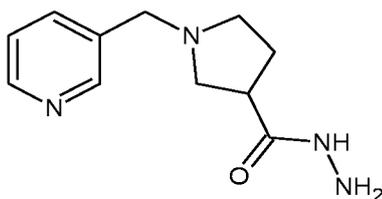
Интермедиат 113Цис-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбогидразид

и

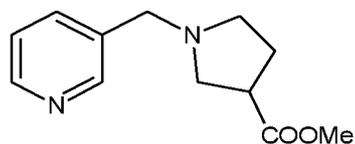
5

Интермедиат 114Транс-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбогидразид

Титульные соединения получили из смеси этил-*цис*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбоксилата (Интермедиат 111) и этил-*транс*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбоксилата (Интермедиат 112) способом, описанным для Стадии  
10 b) получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  240.

Интермедиат 1151-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

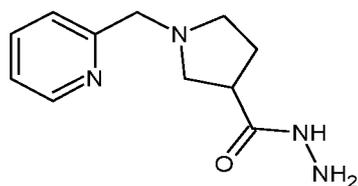
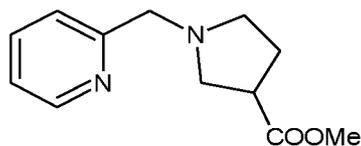
15

а) Метил-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбоксилат

Титульное соединение получили из метилпирролидин-3-карбоксилата и пиридин-3-карбальдегида способом, описанным для Интермедиатов 111 и 112, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

b) 1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

Титульное соединением получили из метил-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 115) способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ) m/z 220.

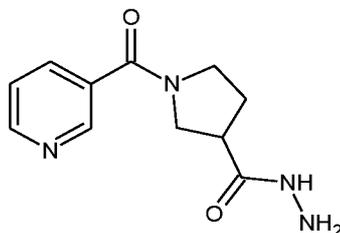
Интермедиат 1161-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразидa) Метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбоксилат

10

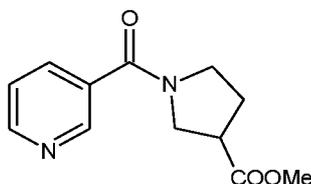
Титульное соединение получили из метилпирролидин-3-карбоксилата и пиридин-2-карбальдегида способом, описанным для Интермедиатов 111 и 112. МС (ИЭР) m/z 221,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

15 Титульное соединение получили из метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 116) способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 1171-(пиридин-3-илкарбонил)пирролидин-3-карбогидразид

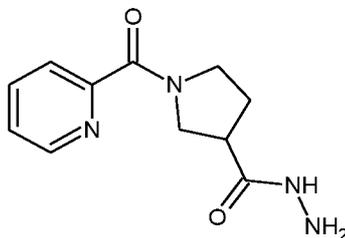
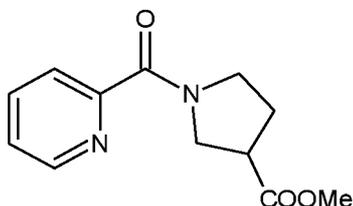
20

а) Метил-1-(пиридин-3-илкарбонил)пирролидин-3-карбоксилат

Титульное соединение получили из пиридин-3-карбоновой кислоты и метилпирролидин-3-карбоксилата способом, описанным для Стадии а) получения  
5 Интермедиата 78. МС (ИЭР)  $m/z$  235,1 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 1-(пиридин-3-илкарбонил)пирролидин-3-карбогидразид

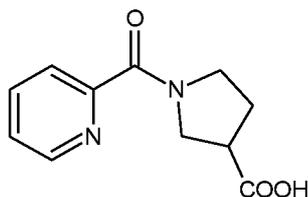
Титульное соединение получили из метил-1-(пиридин-3-илкарбонил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 117) способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 78. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$   
10 234.

Интермедиат 1181-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбогидразида) Метил-1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбоксилат

15

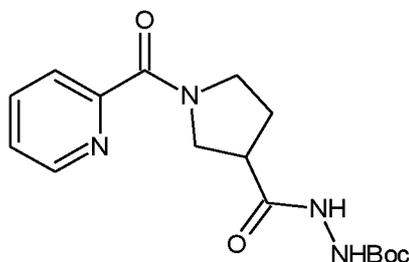
Титульное соединение получили из пиридин-2-карбоновой кислоты и метилпирролидин-3-карбоксилата способом, описанным для Стадии а) получения  
Интермедиата 78. МС (ИЭР)  $m/z$  235,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Титульное соединение получили из метил-1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 118) 5 способом, описанным для Интермедиата 7. МС (ИЭР)  $m/z$  221,1 (M+H)<sup>+</sup>.

с) Трет-бутил-2-[[1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-ил]карбонил]гидразинкарбоксилат



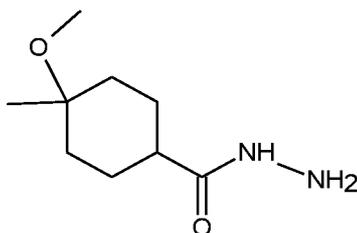
Титульное соединение получили из 1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Стадия b) получения Интермедиата 118) способом, описанным для Интермедиата 54. МС (ИЭР)  $m/z$  335,2 (M+H)<sup>+</sup>. 10

d) 1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбогидразид

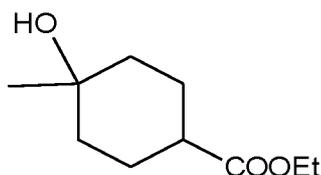
Титульное соединение получили из трет-бутил-2-[[1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-ил]карбонил]гидразинкарбоксилата (Стадия с) получения 15 Интермедиата 118) способом, описанным для Интермедиата 55, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 119

4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразид

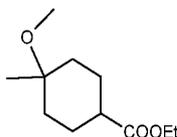


а) Этил-4-гидрокси-4-метилциклогексанкарбоксилат



В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 100 мл (220 ммоль) 2М  
 5 триметилалюминия в толуоле в течение 2,5 часов при  $-60^{\circ}\text{C}$  добавили раствор 8,7  
 мл (55 ммоль) этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата в 50 мл толуола. После  
 завершения добавления смесь перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 часов, затем  
 позволили ей нагреться до  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 2 часов. Реакционную смесь за 25-30  
 минут через канюлю добавили к имевшей температуру таяния льда смеси 180 мл  
 10 этилацетата, 425 мл воды, 75 мл концентрированной соляной кислоты и 100 г  
 100 дробленого льда, при этом температуру в реакторе поддерживали на уровне ниже  
 $10^{\circ}\text{C}$ . Фазы разделили, органическую фазу последовательно промыли 400 мл воды  
 и 400 мл рассола, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали с  
 получением 5,44 г (53%) титульного соединения. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР  
 15 спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении  
 28:72. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

б) Этил-4-метокси-4-метилциклогексанкарбоксилат



В атмосфере аргона к перемешиваемой смеси 2,16 г (54 ммоль) 60%-ной  
 20 дисперсии гидрида натрия в минеральном масле, 34 мл сухого THF, 200 мг (0,54  
 ммоль) тетрабутиламмония йодида, 49 мг (0,72 ммоль) имидазола и 3,36 мл (54  
 ммоль) йодометана в течение 30-40 минут при  $20-25^{\circ}\text{C}$  добавили раствор 3,36 г (18  
 ммоль) этил-4-гидрокси-4-метилциклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения  
 Интермедиата 119) в 21 мл сухого THF. Реакционную смесь перемешивали при  
 комнатной температуре в течение 3 часов, затем охладили до  $0-5^{\circ}\text{C}$  и в течение 10  
 25 минут добавили 2,28 мл (40 ммоль) уксусной кислоты. Смесь перемешивали в  
 течение 15 минут, затем вылили в смесь 280 мл диэтилового эфира и 120 мл  
 насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Фазы разделили, органическую фазу промыли  
 рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток  
 очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси н-

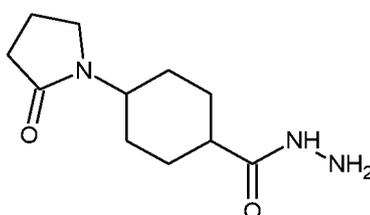
гексан:этилацетат = 85:15 в качестве элюента с получением 2,3 г (64%) титульного соединения. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 21:79.

с) 4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразид

5 Титульное соединение получили из этил-4-метокси-4-метилциклогексанкарбоксилата (Стадия b) получения Интермедиата 119) способом, описанным для Интермедиата 65. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 21:79.

Интермедиат 120

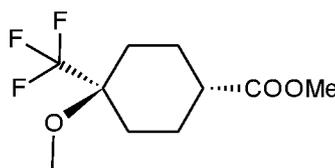
10 4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбогидразид



15 Титульное соединение получили из этил-4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбоксилата (WO2010/108052 A2 (20.03.2009) Н. LUNDBECK A/S) способом, описанным для Интермедиата 65, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 121

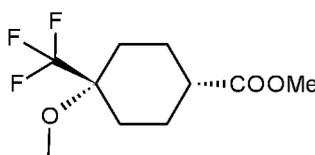
Метил-транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилат



и

20 Интермедиат 122

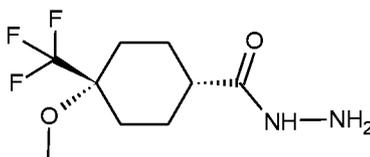
Метил-цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилат



В атмосфере аргона к перемешиваемой смеси 573 мг (2,7 ммоль) 4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты, 5 мл сухого DMF и 5 мл сухого THF при 0°C добавили 324 мг (8,1 ммоль) 60%-ной дисперсии гидрида натрия в минеральном масле. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч, затем добавили 1,18 мл (18,9 ммоль) йодометана и реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре добавили 0,59 мл (9,45 ммоль) йодометана и продолжили перемешивание в течение 5 часов. Реакцию погасили добавлением 9 мл 1M раствора соляной кислоты, затем разбавили смесь дихлорметаном и разделили фазы. Органическую фазу промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси циклогексан:дихлорметан = 1:1 в качестве элюента с получением 242 мг (37%) метил-*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилата (Интермедиат 121) в форме первой фракции и 277 мг (43%) метил-*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилата (Интермедиат 122) в форме второй фракции.

#### Интермедиат 123

##### Цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогидразид

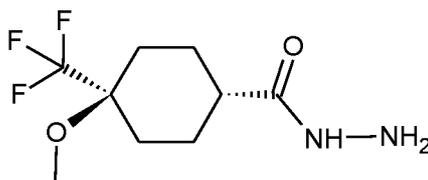


20

Титульное соединение получили из метил-*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилата (Интермедиат 122) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  240.

#### Интермедиат 124

##### Транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогидразид

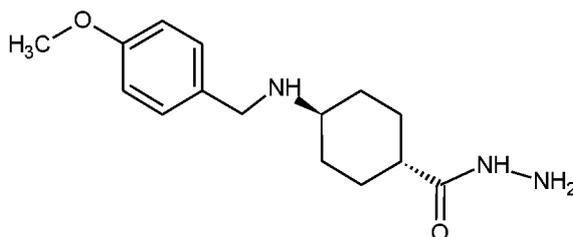


25

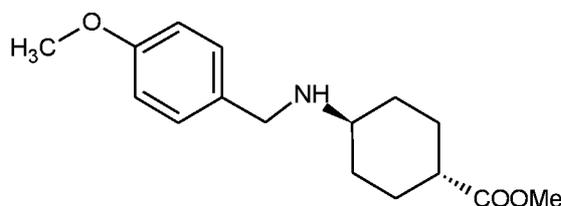
Титульное соединение получили из метил-*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксилата (Интермедиат 121) способом, описанным для Интермедиата 65. ГХ-МС (ЭИ)  $m/z$  240.

Интермедиат 125

5 Транс-4-[(4-метоксибензил)амино]циклогексанкарбогидразид



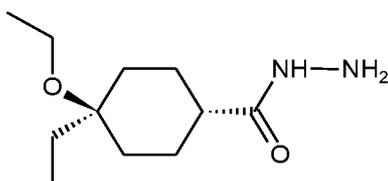
а) Метил-транс-4-[(4-метоксибензил)амино]циклогексанкарбоксилат



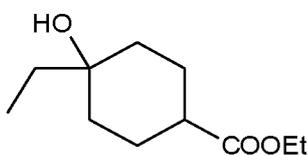
Смесь 2,0 г (10,3 ммоль) метил-*транс*-4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорида (Combi-Blocks), 20 мл 1,2-дихлорэтана, 1,38 мл (11,4 ммоль) 4-метоксибензальдегида и 1,12 мл (19,6 ммоль) уксусной кислоты охладили до 5°C и к реакционной смеси добавили 6,78 г (32,0 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия с такой скоростью, чтобы температура внутри реактора оставалась ниже 5°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разбавили водой. pH смеси довели до 8 посредством добавления 10%-ного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, фазы разделили и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 1,48 г (52%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  278,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20 б) Транс-4-[(4-метоксибензил)амино]циклогексанкарбогидразид

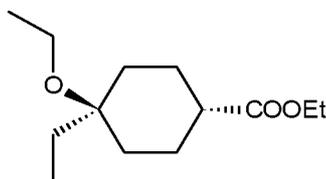
Титульное соединение получили из метил-*транс*-4-[(4-метоксибензил)амино]циклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 125) способом, описанным для Интермедиата 65, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 126Транс-4-этокси-4-этилциклогексан-карбогидразида) Этил-4-этил-4-гидроксициклогексанкарбоксилат

5



Титульное соединение получили из этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата и 25%-ного раствора триэтилалюминия в толуоле способом, описанным для Стадии а) получения Интермедиата 119. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 27:73. Эту смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

б) Этил-транс-4-этокси-4-этилциклогексанкарбоксилат

В атмосфере аргона к перемешиваемой смеси 1,32 г (33 ммоль) 60%-ной дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле, 22 мл сухого толуола, 406 мг (1,1 ммоль) тетрабутиламмония йодида и 2,85 мл (22 ммоль) этилтрифторметансульфоната в течение 30-40 минут при 20-25°C добавили раствор 2,2 г (11 ммоль) этил-4-этил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 126) в 11 мл сухого толуола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем охладили до 0-5°C и вылили в находившуюся при температуре таяния льда смесь 220 мл этилацетата, 110 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 30 мл воды. Смесь перемешивали при 5°C в течение 0,5 часа, затем при комнатной температуре в течение 20 часов. Фазы разделили, органическую фазу промыли рассолом, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили

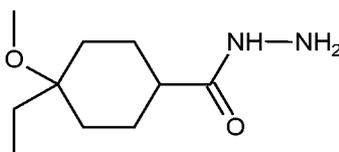
посредством хроматографии на колонке с использованием смеси н-гексан:этилацетат = 94:6 в качестве элюента с получением 1,77 г (71%) титульного соединения. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 3:97.

5 с) Транс-4-этокси-4-этилциклогексан-карбогидразид

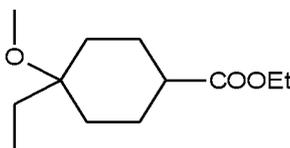
Титульное соединение получили из этил-4-этокси-4-этилциклогексанкарбоксилата (Стадия b) получения Интермедиата 126) способом, описанным для Интермедиата 65. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 3:97. Эту смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Интермедиат 127

4-этил-4-метоксициклогексан-карбогидразид



а) Этил-4-метокси-4-этилциклогексанкарбоксилат



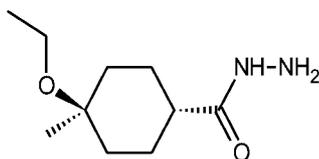
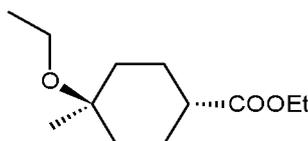
15

Титульное соединение получили из этил-4-этил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 126) и метилтрифторметансульфоната способом, описанным для Стадии b) Получения Интермедиата 126. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 19:81.

б) 4-этил-4-метоксициклогексан-карбогидразид

Титульное соединение получили из этил-4-метокси-4-этилциклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 127) способом, описанным для Интермедиата 65. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 20:80. Эту смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

25

Интермедиат 128Транс-4-этокси-4-метилциклогексанкарбогидразида) Этил-транс-4-этокси-4-метилциклогексанкарбоксилат

5

Титульное соединение получили из этил-4-гидрокси-4-метилциклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 119) и этилтрифторметансульфоната способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 126. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой

10

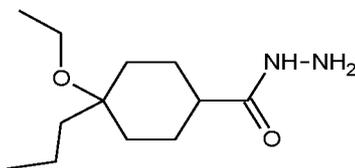
смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 4:96.

б) Транс-4-этокси-4-метилциклогексанкарбогидразид

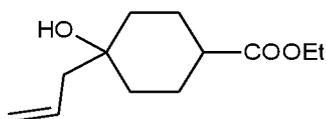
Титульное соединение получили из этил-4-метокси-4-этилциклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 128) способом, описанным для Интермедиата 65. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно

15

представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 7:93. Эту смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

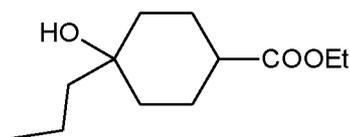
Интермедиат 1294-этокси-4-пропилциклогексанкарбоксилат

20

а) Этил-4-гидрокси-4-(проп-2-ен-1-ил)циклогексанкарбоксилат

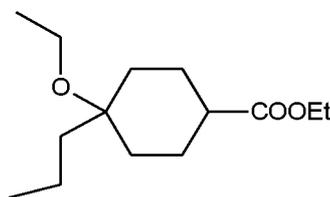
К раствору 11,9 мл (12,76 г, 75,0 ммоль) этил-4-оксоциклогексанкарбоксилата в 225 мл THF добавили 188 мл 25%-ного раствора хлорида аммония и 9,81 г (150 ммоль) порошкообразного цинка. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем по каплям в течение 20 минут добавили 9,7 мл (13,56 г, 112,0 ммоль) аллилбромиды. В конце добавления температура реакционной смеси возросла до 42-43°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов, затем вылили в смесь 180 мл воды и 750 мл этилацетата. После добавления 30 мл 1,0М раствора соляной кислоты фазы разделили, органическую фазу промыли 2x375 мл рассола, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 15,39 г (96%) титульного соединения. По результатам <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 60:40.

б) Этил-4-гидрокси-4-пропилциклогексанкарбоксилат



Смесь 14,86 г (70 ммоль) этил-4-гидрокси-4-(проп-2-ен-1-ил)циклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 129), 250 мл THF и 1,49 г 10% Pd на углероде гидрогенизировали. После завершения реакции смесь профильтровали через целит и промыли 3x25 мл THF. Фильтрат сконцентрировали и из остатка выпарили 3x100 мл дихлорметана с получением 14,89 г (99%) титульного соединения, которое использовали без дальнейшей очистки.

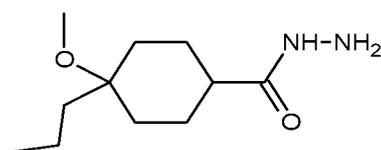
с) Этил-4-этокси-4-пропилциклогексанкарбоксилат



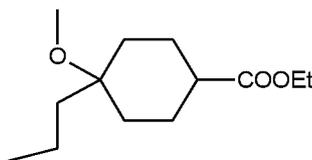
Титульное соединение получили из этил-4-гидрокси-4-пропилциклогексанкарбоксилата (Стадия б) получения Интермедиата 129) и этилтрифторметансульфоната способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 126. По результатам <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 16:84.

d) 4-этокси-4-пропилциклогексанкарбогидразид

Титульное соединение получили из этил-4-этокси-4-пропилциклогексанкарбоксилата (Стадия с) получения Интермедиата 129) способом, описанным для Интермедиата 65. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 16:84. Эту смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Интермедиат 1304-метокси-4-пропилциклогексанкарбогидразид

10

a) Этил-4-метокси-4-пропилциклогексанкарбоксилат

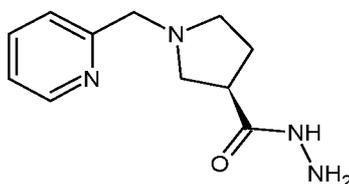
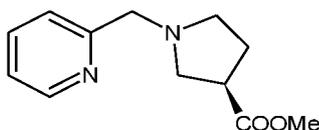
15

Титульное соединение получили из этил-4-гидрокси-4-пропилциклогексанкарбоксилата (Стадия b) получения Интермедиата 129) и метилтрифторметансульфоната способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 126. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 57:43.

b) 4-метокси-4-пропилциклогексанкарбогидразид

Титульное соединение получили из этил-4-метокси-4-пропилциклогексанкарбоксилата (Стадия a) получения Интермедиата 130) способом, описанным для Интермедиата 65. По результатам  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии оно представляло собой смесь цис- и транс-изомеров в соотношении 57:43. Эту смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

20

Интермедиат 131(3R)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразида) Метил-(3R)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбоксилат

5

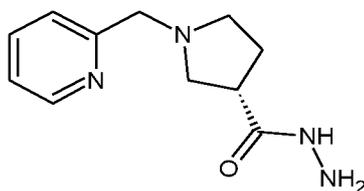
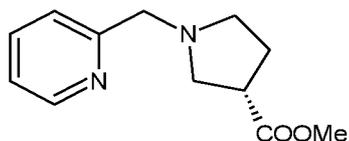
Титульное соединение получили из метил-(3R)-пирролидин-3-карбоксилата и пиридин-2-карбальдегида способом, описанным для Интермедиатов 111 и 112. МС (ИЭР)  $m/z$  221,1 (M+H)<sup>+</sup>.

б) (3R)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

10 Титульное соединение получили из метил-(3R)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 131) способом, описанным для Стадии б) получения Интермедиата 78, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 132

15

(3S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразида) Метил-(3S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбоксилат

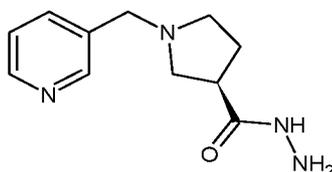
Титульное соединение получили из метил-(3*S*)-пирролидин-3-карбоксилата и пиридин-2-карбальдегида способом, описанным для Интермедиатов 111 и 112. МС (ИЭР)  $m/z$  221,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) (3*S*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

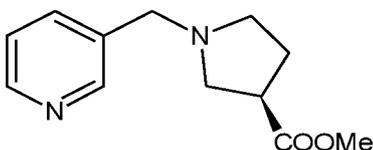
5 Титульное соединение получили из метил-(3*S*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 132) способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 78, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 133

10 (3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразид



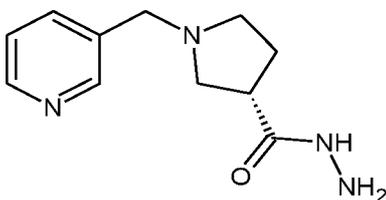
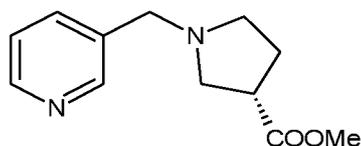
a) Метил-(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбоксилат



15 Титульное соединение получили из метил-(3*R*)-пирролидин-3-карбоксилата и пиридин-3-карбальдегида способом, описанным для Интермедиатов 111 и 112. МС (ИЭР)  $m/z$  221,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) (3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

20 Титульное соединение получили из метил-(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 133) способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 78, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 134(3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразидa) Метил-(3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбоксилат

5

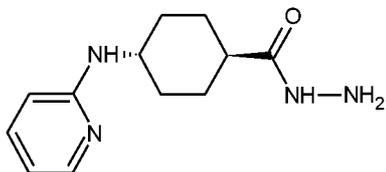
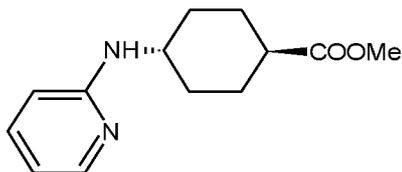
Титульное соединение получили из метил-(3S)-пирролидин-3-карбоксилата и пиридин-3-карбальдегида способом, описанным для Интермедиатов 111 и 112. МС (ИЭР)  $m/z$  221,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) (3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразид

10 Титульное соединение получили из метил-(3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 134) способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Интермедиат 135

15

Транс-4-(пиридин-2-иламино)циклогексанкарбогидразидa) Метил-транс-4-(пиридин-2-иламино)циклогексанкарбоксилат

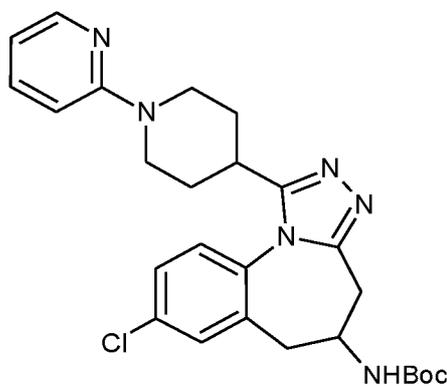
Смесь 1,5 г (7,745 ммоль) метил-*транс*-4-аминоциклогексанкарбоксилата гидрохлорида, 4 мл (46,5 ммоль) 2-фторпиридина и 1,35 мл (7,75 ммоль) DIPEA перемешивали при 125°C в устойчивом против давления стеклянном реакторе в течение 20 часов, затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь  
 5 разбавили 20 мл этилацетата, промыли 2x30 мл воды и насыщенным раствором NaCl, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 325 мг (18%) титульного соединения. МС (ИЭР) m/z 235,1 (M+H)<sup>+</sup>.

b) Транс-4-(пиридин-2-иламино)циклогексанкарбогидразид

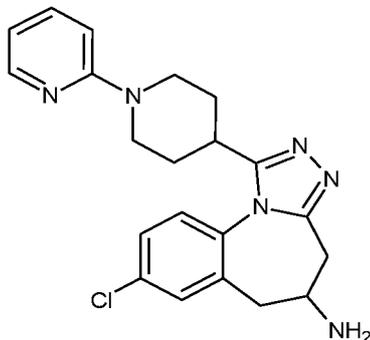
10 Титульное соединение получили из метил-*транс*-4-(пиридин-2-иламино)циклогексанкарбоксилата (Стадия а) получения Интермедиата 135) способом, описанным для Стадии b) получения Интермедиата 78, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 1

15 *трет*-бутил-[8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат



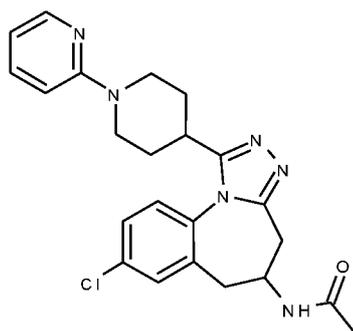
Смесь 236 мг (0,72 ммоль) *трет*-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 4), 15 мл ксилола и 190 мг (0,86  
 20 ммоль) 1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбогидразида (D. M. Beal et al., *Tetrahedron Lett* 2011, 52:5913-5917) перемешивали в атмосфере аргона в течение 24 часов, затем реакционную смесь сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 200 мг (56%) титульного продукта. МС  
 25 (ИЭР) m/z 495,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 28-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

- 5 К раствору 200 мг (0,4 ммоль) *трет*-бутил-[8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Пример 1) в 10 мл этилацетата добавили 5 мл 2,5М раствора хлористого водорода в этилацетате и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавили диэтиловый эфир и смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили. Продукт растворили в смеси дихлорметана и насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, после перемешивания в течение одного часа фазы разделили и водную фазу экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над
- 15 безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 4:1 в качестве элюента. Таким образом получили 96 мг (61%) титльного продукта. МС (ИЭР) m/z 395,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 3

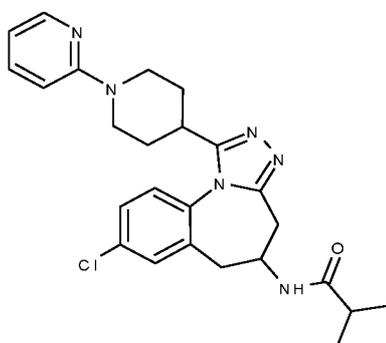
- 20 N-[8-хлор-1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]ацетамид



Смесь 43 мг (0,1 ммоль) 8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин (Пример 2), 1 мл пиридина и 82 мкл (0,9 ммоль) уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем к реакционной смеси добавили 5 мл воды и экстрагировали три раза 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 23 мг (48%) титльного продукта. МС (ИЭР) m/z 437,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 4

10 N-[8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил]-2-метилпропанамид

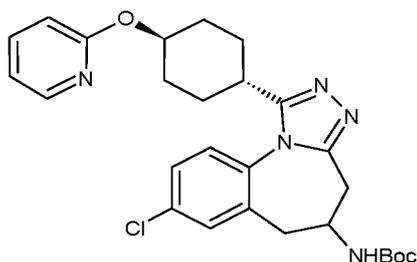


15 К смеси 62 мг (0,157 ммоль) 8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин (Пример 2), 10 мл дихлорметана и 40 мкл (0,23 ммоль) DIPEA добавили 24 мкл (0,23 ммоль) изобутирилхлорида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном, промыли водой, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток кристаллизовали гексаном с получением 60 мг (82%) титльного продукта. МС (ИЭР) m/z 465,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

#### Пример 5

Трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}карбамат



Способ А)

Смесь 2,26 г (6,9 ммоль) *трет*-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 4), 140 мл ксилола и 1,96 г (8,33 ммоль) *транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (WO 2010/060836 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов в атмосфере аргона, затем сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 2,76 г (78%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  510,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

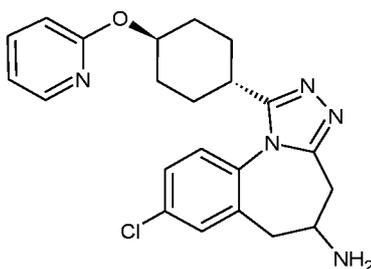
Способ В

К смеси 3,75 г (11 ммоль) *трет*-бутил-[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 5), 110 мл ксилола и 2,97 г (12,2 ммоль) *транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида в атмосфере аргона добавили 0,1 мл концентрированной соляной кислоты и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов, после чего сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 3,42 г (61%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  510,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 6

20

8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



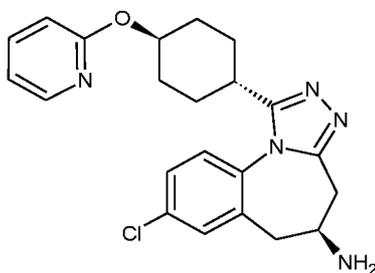
25

К смеси 2,76 г (5,41 ммоль) *трет*-бутил-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 5), 100 мл этилацетата и 100 мл этанола добавили 50 мл 2,5М раствора хлористого водорода в этилацетате и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Добавили диэтиловый эфир и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпавший в осадок продукт профильтровали, промыли диэтиловым эфиром

и высушили. Продукт растворили в смеси дихлорметана и насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . После перемешивания в течение одного часа фазы разделили и водную фазу экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили  
5 посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 1,85 г (83%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  410,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Пример 7

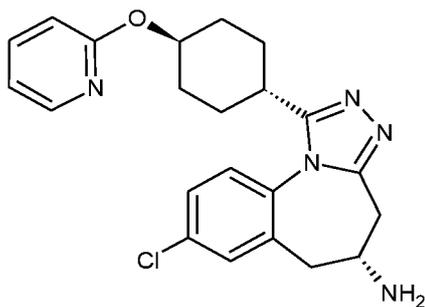
10 (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин



и

#### Пример 8

15 (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин

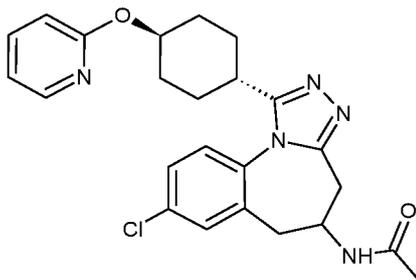


Титульные продукты получили из рацемической смеси 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амина (Пример 6) посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRALPAK IA с  
20 препаративной 20 мкм стационарной фазой, 2,5x20 см; F = 15 мл/мин, элюент: смесь н-гексан:EtOH=8:2 + 0,3% диэтиламина; изократическая, t=25°C) с получением **(5S) энантиомера** (T<sub>r</sub> 11,7 мин;  $[\alpha]_D^{25} = -21,1^\circ$  (c=0,1; метанол); Пример 7) и **(5R) энантиомера** (T<sub>r</sub> 14,9 мин;  $[\alpha]_D^{25} = +14,5^\circ$  (c=0,1; метанол); Пример 8).

Абсолютную конфигурацию соединений определили способом спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD; от англ.: vibrational circular dichroism) и посредством  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии синтезированных из них диастереомерных пар.

#### Пример 9

5 *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}ацетамид

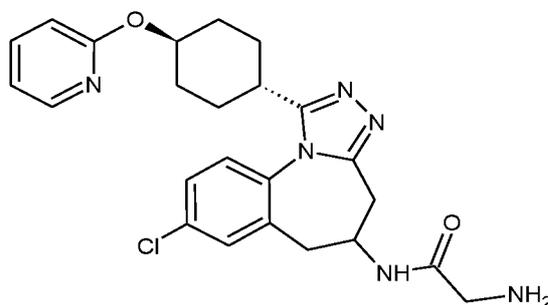


Смесь 82 мг (0,2 ммоль) 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6), 2 мл пиридина и 190 мкл (2,0 ммоль) уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем к реакционной смеси добавили 5 мл воды и экстрагировали три раза 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 67 мг (74%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

15

#### Пример 10

*N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}глицинамид



20

а) *трет*-бутил-[2-({8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}амино)-2-оксоэтил]карбамат

Смесь 87 мг (0,21 ммоль) 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6), 3 мл DMF,

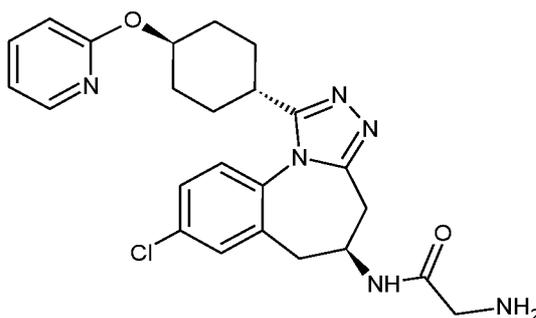
40 мг (0,23 ммоль) Вос-глицина, 95 мг (0,25 ммоль) НВТУ и 44 мкл (0,32 ммоль) ТЕА перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем реакционную смесь сконцентрировали и к остатку добавили насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли водой и высушили. Таким образом получили 91 мг (76%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  567,3 (M+H)<sup>+</sup>.

b) N-{8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}глицинамид

К смеси 90 мг (0,16 ммоль) *трет*-бутил-[2-({8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}амино)-2-оксоэтил]карбамата (Стадия а) Примера 10), 5 мл этилацетата и 5 мл этанола добавили 2 мл 2,5М раствора хлористого водорода в этилацетате и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, затем сконцентрировали. Остаток растворили в смеси дихлорметана и насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , после перемешивания в течение одного часа фазы разделили, водную фазу экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 49 мг (66%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 11

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}глицинамид



a) трет-бутил-[2-((5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}амино)-2-оксоэтил]карбамат

Титульный продукт получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) способом, описанным для Стадии а) Примера 10. МС (ИЭР)  $m/z$  567,2 (M+H)<sup>+</sup>.

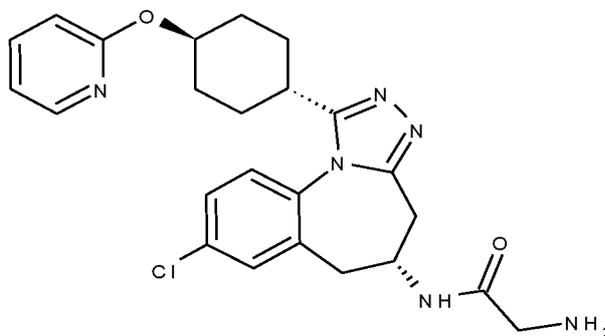
b) *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамид

Титульный продукт получили из *трет*-бутил-[2-((5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксоэтил]карбамата (Стадия а) Примера 11) способом, описанным для Стадии b) Примера 10.  $[\alpha]_D^{25} = -33,2^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 12

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамид

10



a) *трет*-бутил-[2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксоэтил]карбамат

Титульный продукт получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 8) способом, описанным для Стадии а) Примера 10. МС (ИЭР)  $m/z$  567,2 (M+H)<sup>+</sup>.

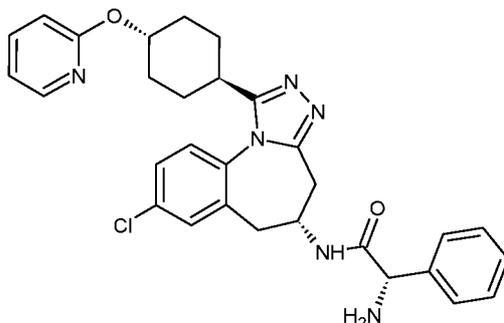
b) *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамид

20

Титульный продукт получили из *трет*-бутил-[2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксоэтил]карбамата (Стадия а) Примера 12) способом, описанным для Стадии b) Примера 10.  $[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 13

(2S)-2-амино-N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамид



5 а) трет-бутил-[(1S)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат

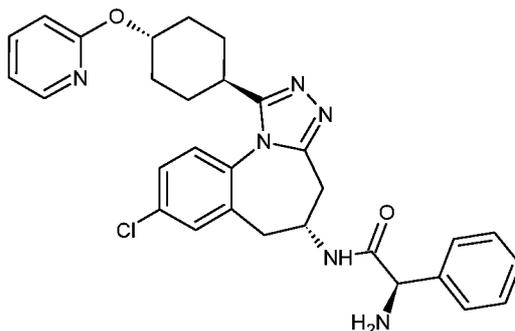
Титульный продукт получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина  
10 (Пример 8) и Вос-Phg-ОН способом, описанным для Стадии а) Примера 10. МС (ИЭР)  $m/z$  643,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) (2S)-2-амино-N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамид

Титульный продукт получили из трет-бутил-[(1S)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-  
15 (пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил]карбамата (Стадия а) Примера 13) способом, описанным для Стадии b) Примера 10. МС (ИЭР)  $m/z$  543,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 14

20 (2R)-2-амино-N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамид



а) трет-бутил-[(1R)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил]карбамат

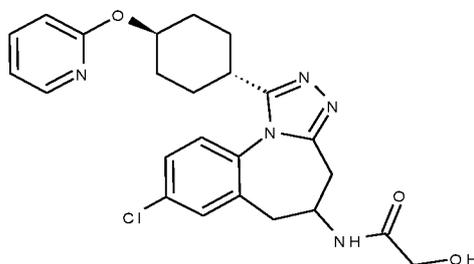
5 Титульный продукт получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и Вос-D-Phg-OH способом, описанным для Стадии а) Примера 10. МС (ИЭР) m/z 643,2 (M+H)<sup>+</sup>.

б) (2R)-2-амино-N-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)-2-фенилацетамид

10 Титульный продукт получили из трет-бутил-[(1R)-2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил]карбамата (Стадия а) Примера 14) способом, описанным для Стадии б) Примера 10. МС (ИЭР) m/z 543,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 15

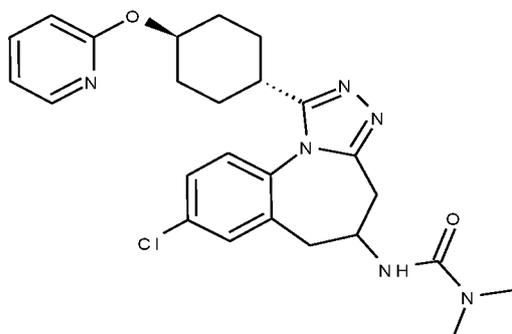
15 N-((8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)-2-гидроксиацетамид



0,10 г (0,24 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6) растворили в 5  
 20 мл DMF, затем добавили 0,10 г (0,27 ммоль) HBTU, 0,17 мл (1,22 ммоль) триэтиламина и 0,02 г (0,27 ммоль) гидроксиуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Раствор сконцентрировали, к остатку добавили 20 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана, объединенные органические фазы  
 25 высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. Ожидаемый продукт кристаллизовали посредством растирания с диэтиловым эфиром с получением 0,07 г (62%) титульного продукта. ЖХ-МС (ИЭР) m/z 468,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 16

3-(8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]-1,1-диметилмочевина



5 К перемешиваемому раствору 37 мг (0,23 ммоль) 1,1-карбонилдиимидазола и 3 мл дихлорметана по каплям добавили раствор 94 мг (0,23 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6) в 3 мл DMF и 20 мкл DIPEA и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси по каплям добавили 1 мл 2М раствора диметиламина в THF и перемешивали смесь в течение следующих 2 часов при комнатной температуре, затем сконцентрировали. Остаток растворили в 20 мл этилацетата и промыли насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси гидроксид аммония:1,4-диоксан:этанол = 1:40:1 в качестве элюента. Таким образом получили 22 мг (20%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

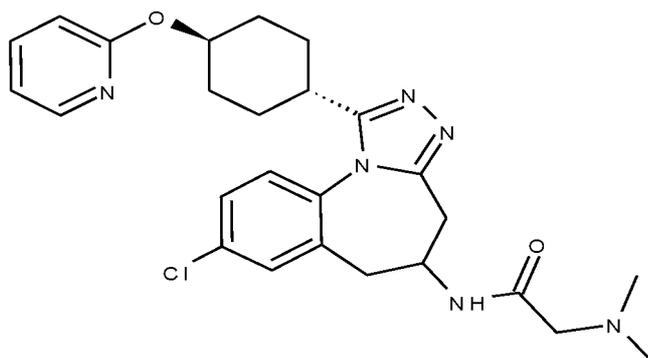
10

15

## Пример 17

N-(8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилглицинамид

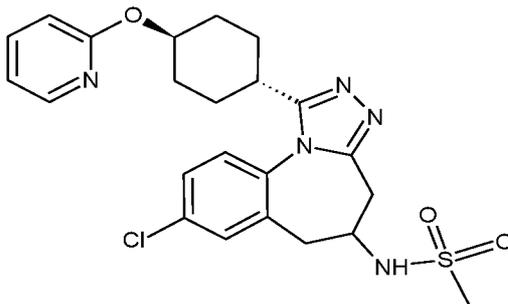
20



Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 6) способом, описанным в Примере 16. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  495,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 18

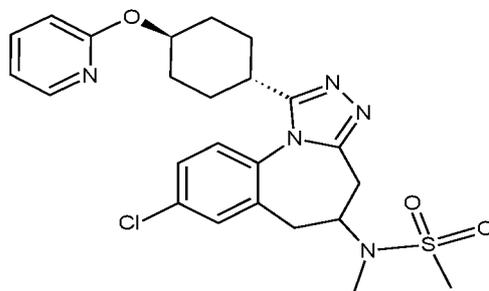
5 *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}метансульфонамид



К раствору 200 мг (0,49 ммоль) 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 6), 10 мл дихлорметана и 84 мкл (0,6 ммоль) триэтиламина добавили 46 мкл (0,6 ммоль) метансульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавили еще 84 мкл (0,6 ммоль) триэтиламина и 46 мкл (0,6 ммоль) метансульфонилхлорида и перемешивали ее при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь разбавили дихлорметаном, промыли насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , органическую фазу высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 93 мг (39%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  488,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 19

*N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид



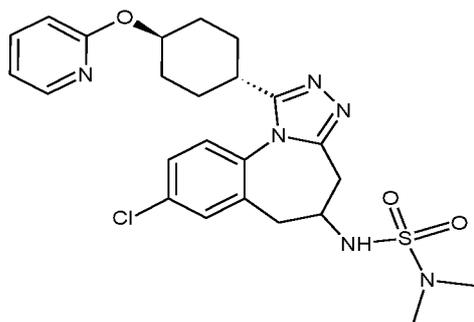
5 К раствору 50 мг (0,1 ммоль) *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}метансульфонамида (Пример 18) в 10 мл DMF добавили 10 мг (0,25 ммоль) гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавили 15 мкл (0,24 ммоль)

10 йодометана и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавили еще 10 мг гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и 15 мкл йодометана и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над

15 безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 33 мг (65%) титульного продукта. МС (ИЭР) *m/z* 502,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 20

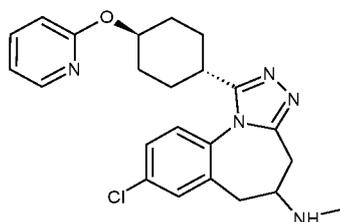
20 *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N,N*-диметилсульфамид



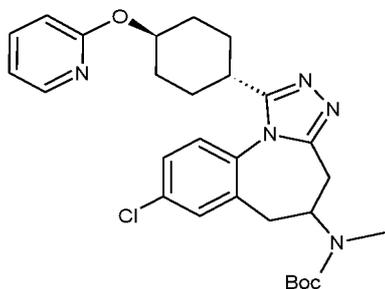
К раствору 82 мг (0,2 ммоль) 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 6), 5 мл дихлорметана и 35 мкл (0,25 ммоль) триэтиламина добавили 25 мкл (0,23 ммоль) *N,N*-диметилсульфамоил хлорида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем добавили еще 35 мкл триэтиламина и 25 мкл *N,N*-диметилсульфамоил хлорида и смесь перемешивали при 40°C в течение 48 часов. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном, промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaCl, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 38 мг (37%) титульного продукта. МС (ИЭР) *m/z* 517,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 21

15 8-хлор-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



а) *трет*-бутил-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}метилкарбамат



20

К раствору 98 мг (0,19 ммоль) *трет*-бутил-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 5) в 10 мл DMF добавили 20 мг (0,5 ммоль) гидроксида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавили 30 мкл (0,48 ммоль) йодометана и

25

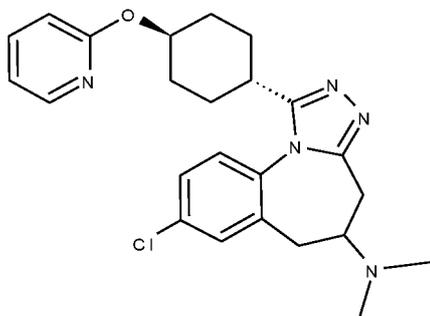
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавили еще 20 мг гидроксида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и 30 мкл йодометана и перемешивали ее при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 58 мг (58%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  524,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10        b) 8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

Титульный продукт получили из трет-бутил- $\{8\text{-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}\}$ метилкарбамата (Стадия а) Примера 21) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  424,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 22

8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



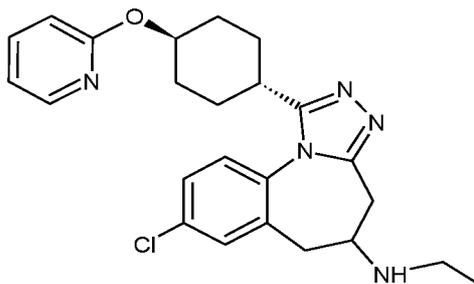
20        К раствору 100 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6), 15 мл метанола, 182 мкл (2,44 ммоль) 37%-ного формальдегида и 28 мкл (0,488 ммоль) уксусной кислоты при охлаждении до температуры таяния льда добавили 168 мг (0,79 ммоль)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  и реакционную смесь перемешивали при

25        комнатной температуре в течение 20 часов. Затем к реакционной смеси добавили 10 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и сконцентрировали ее. К остатку добавили 30 мл воды и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток

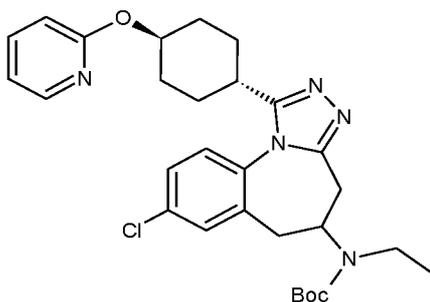
очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 68 мг (64%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  438,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 23

- 5 8-хлор-N-этил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин



- а) трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}этилкарбамат



10

Титульный продукт получили из трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 5) и этилйодата способом, описанным для Стадии а) Примера 21.

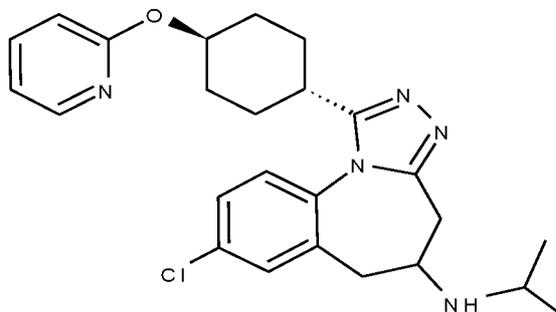
- 15 б) 8-хлор-N-этил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин

Титульный продукт получили из трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}этилкарбамата (Стадия а) Примера 23) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  438,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Пример 24

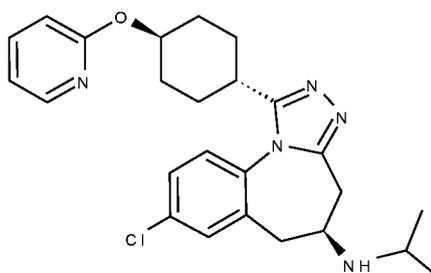
8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 5 К смеси 0,5 г (1,22 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6), 50 мл 1,2-дихлорэтана, 0,45 мл (6,13 ммоль) ацетона и 134 мкл (2,34 ммоль) уксусной кислоты малыми порциями при охлаждении водой, находившейся при температуре таяния льда, добавили 0,8 г (3,77 ммоль)  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  и перемешивали реакционную смесь
- 10 при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем к реакционной смеси добавили 50 мл воды, pH довели до 12 5%-ным раствором  $\text{NaOH}$  и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством
- 15 хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Таким образом получили 0,434 г (79%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 25

(5S)-8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



20

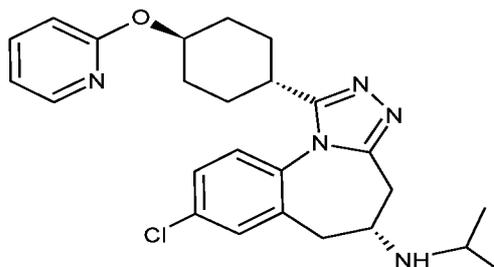
Титульный продукт получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина

(Пример 7) способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{25} = -29,3^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  452,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 26

(5R)-8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

5

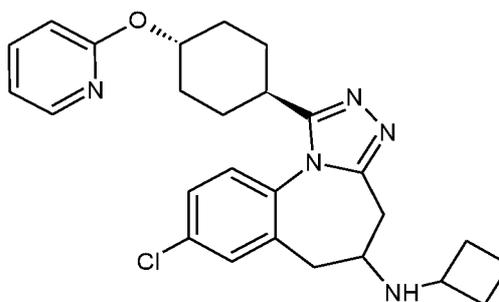


Титульный продукт получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 8) способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{25} = +30,7^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  452,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 27

8-хлор-N-циклобутил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

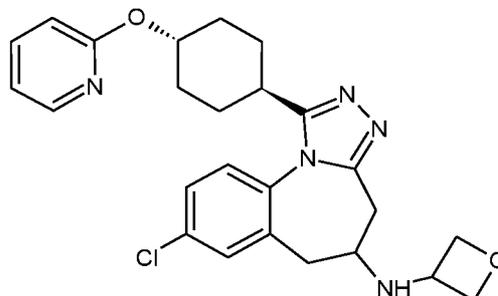


15

Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 6) и циклобутанола способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  464,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 28

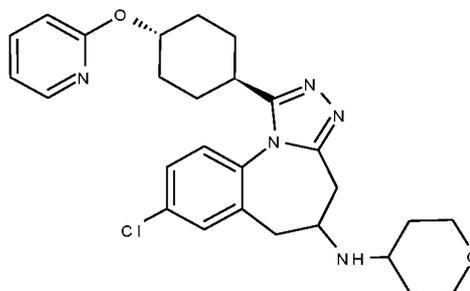
8-хлор-N-(оксетан-3-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



5 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6) и оксетан-3-она способом, описанным в Примере 24. ЖХ-МС (ИЭР)  $m/z$  466,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 29

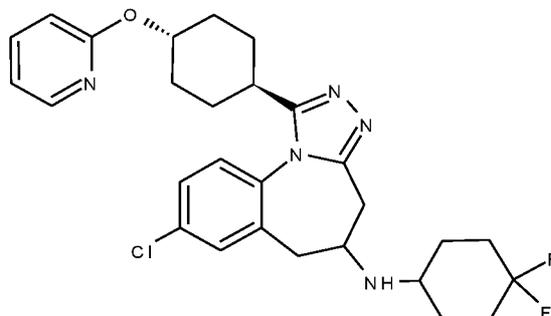
10 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



15 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6) и тетрагидро-4H-пиран-4-она способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 30

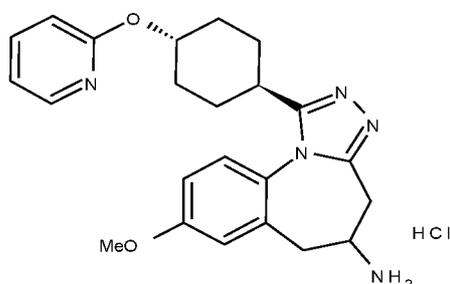
8-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



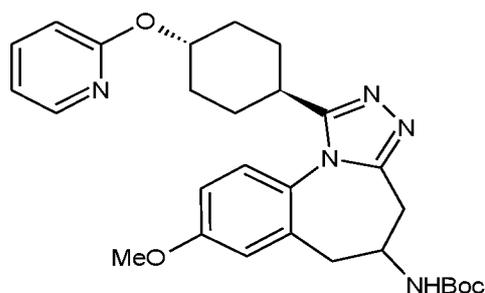
- 5 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 6) и 4,4-дифторциклогексанона способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  528,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 31

- 10 8-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина гидрохлорид



а) трет-бутил-(8-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)карбамат



15

Смесь 113 мг (0,35 ммоль) трет-бутил-(7-метокси-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 15), 91 мг (0,39 ммоль)

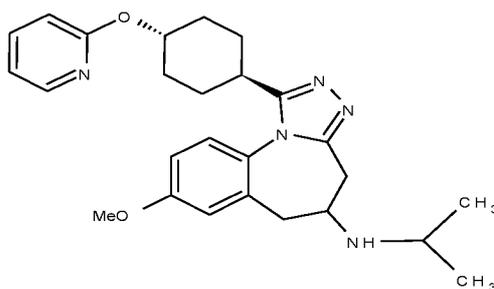
*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида и 2 мл 1,4-диоксаеа перемешивали при 120°C в течение 2 часов при облучении микроволнами (200 Вт), затем добавили 80 мг (0,35 ммоль) бензоата серебра и перемешивали реакционную смесь при тех же условиях в течение еще 2 часов. Реакционную смесь профильтровали через целит, промыли дихлорметаном и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=96:4 в качестве элюента. Таким образом получили 103 мг (58%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  506,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10 b) 8-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин гидрохлорид

Смесь 103 мг (0,2 ммоль) *трет*-бутил-{8-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 31) и 3 мл раствора хлористого водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровали и промыли этилацетатом. Таким образом получили 65,4 мг (79%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  406,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 32

8-метокси-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

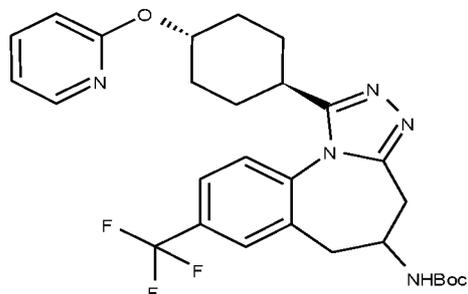


20

Титульный продукт получили из 8-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин гидрохлорида (Пример 31) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  448,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 33

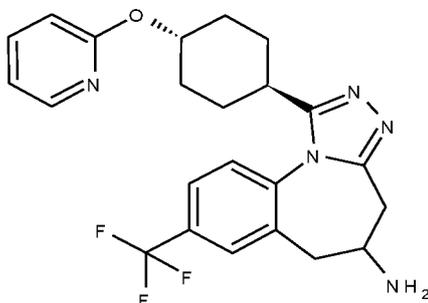
трет-бутил {1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамат



5            0,46 г (1,22 ммоль) трет-бутил-[2-(метилсульфанил)-7-(трифторметил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 50) растворили в 30 мл ксилола и к раствору добавили 0,45 г (1,83 ммоль) транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида. К реакционной смеси добавили каплю концентрированной соляной кислоты и смесь кипятили с обратным  
10            холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры раствор сконцентрировали. Остаток очистили посредством флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Фракции, содержавшие ожидаемый продукт, сконцентрировали и кристаллизовали продукт посредством растирания с эфиром. Таким образом получили 0,52 г (78%)  
15            титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  544,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 34

1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина гидрохлорид

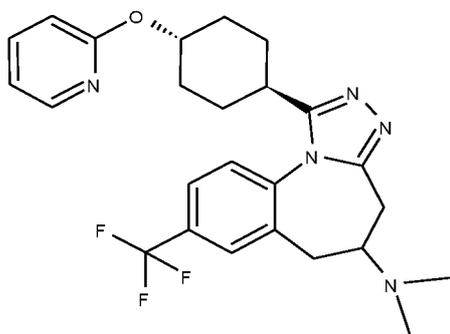


20            0,52 г (0,95 ммоль) трет-бутил {1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 33) растворили в 30 мл этилацетата и затем при охлаждении водой при температуре таяния льда добавили 10 мл 2,5М раствора хлористого

водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавили 30 мл диэтилового эфира и смесь снова охладили в бане с водой при температуре таяния льда. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили. Таким образом получили 0,39 г (86%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  444,2 (M+H)<sup>+</sup>. Продукт использовали в дальнейших реакциях как свободное основание.

#### Пример 35

*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

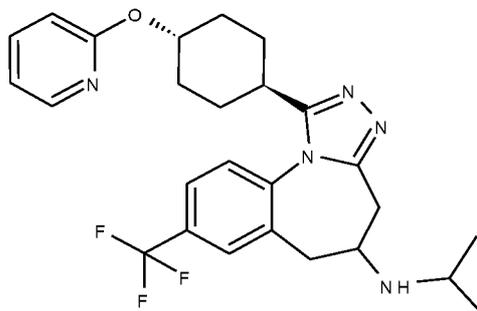


10

Титульный продукт получили из 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 34) способом, описанным в Примере 22. МС (ИЭР)  $m/z$  472,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 36

15 *N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

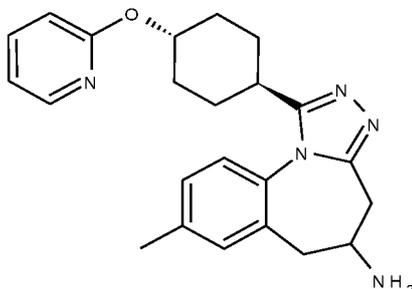


20

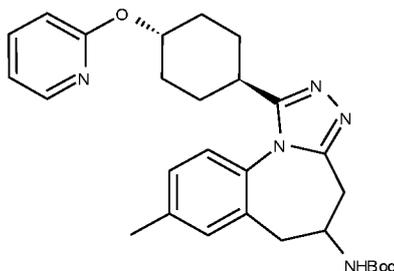
Титульный продукт получили из 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 34) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  486,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 37

8-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



5 а) трет-бутил-{8-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамат



Смесь 30,6 мг (0,1 ммоль) *трет*-бутил-(7-метил-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 23), 35,3 мг (0,15 ммоль) *транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида и 1 мл *n*-бутанола кипятили с обратным холодильником в течение 48 часов, затем сконцентрировали. Остаток использовали без дальнейшей очистки. МС (ИЭР)  $m/z$  490,3 (M+H)<sup>+</sup>.

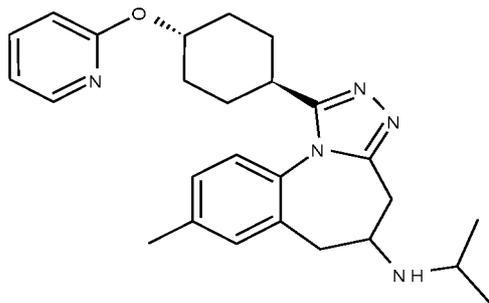
б) 8-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

15 Смесь 91 мг (0,19 ммоль) *трет*-бутил-{8-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 37) и 4,8 мл 2,5М раствора хлористого водорода в этилацетате перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровали и промыли этилацетатом. К отфильтрованной гидрохлоридной соли добавили этилацетат и водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Фазы 20 разделили, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством градиентной хроматографии с

использованием смеси дихлорметан:метанол = 93:7→90:10 в качестве элюента. Таким образом получили 35 мг (49%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  390,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 38

5 8-метил-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

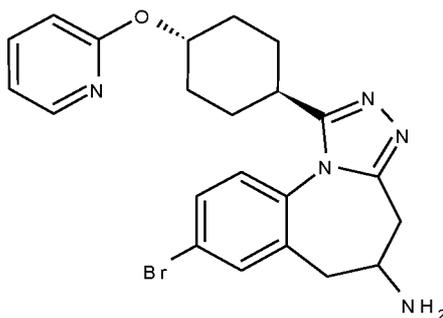


Титульный продукт получили из 8-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 37) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  432,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### Пример 39

8-бром-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



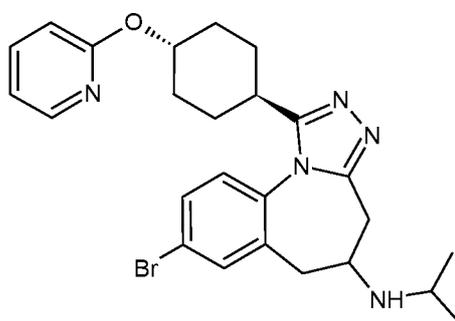
15 Смесь 0,68 г (1,8 ммоль) трет-бутил {1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 33), 0,65 г (2,75 ммоль) транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида и 18 мл н-бутанола кипятили с обратным холодильником в течение 29 часов, затем сконцентрировали. К остатку

20 добавили 25 мл 2,5М раствора хлористого водорода в этилацетате и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровали и промыли этилацетатом. К отфильтрованной гидрохлоридной соли

добавили этилацетат и водный раствор  $K_2CO_3$  и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Фазы разделили, органическую фазу высушили над безводным  $Na_2SO_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством градиентной хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол = 95:5→85:15 в качестве элюента. Таким образом получили 0,64 г (78%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  454,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 40

8-бром-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

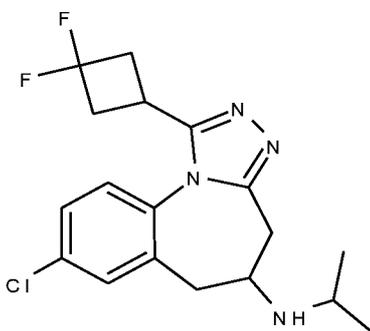


10

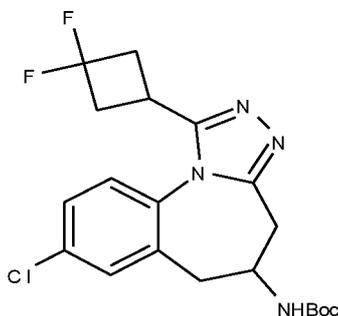
Титульный продукт получили из 8-бром-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 39) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  498,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 41

15 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-N-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

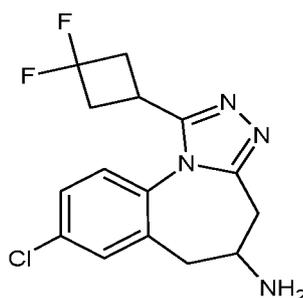


a) трет-бутил-[8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат



0,19 г (0,59 ммоль) трет-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-  
 5 бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 4) растворили в 10 мл ксилола и к  
 раствору добавили 0,14 г (0,90 ммоль) 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты  
 гидразида (Интермедиат 57). Реакционную смесь кипятили с обратным  
 холодильником в атмосфере аргона в течение 6 дней и затем сконцентрировали.  
 10 Продукт очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси  
 дихлорметан:метанол:25% раствор аммиака=18:1:0,1 в качестве элюента.  
 Соответствующие фракции сконцентрировали и остаток кристаллизовали  
 посредством растирания с эфиром. Таким образом получили 0,11 г (42%)  
 титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  425,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15 b) 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-  
 а][1]бензазепин-5-амин



0,10 г (0,25 ммоль) трет-бутил-[8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-  
 дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия а) Примера  
 41) растворили в 10 мл этилацетата, затем к раствору добавили 2 мл 2,5М раствора  
 20 хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при  
 комнатной температуре в течение 5 часов, затем добавили диэтиловый эфир и  
 дважды экстрагировали продукт 20 мл воды. рН объединенных водных фаз  
 подщелочили насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и смесь с интенсивно выпадающим

осадком дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы высушили над  $MgSO_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 0,05 г (66%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  325,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

с) 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

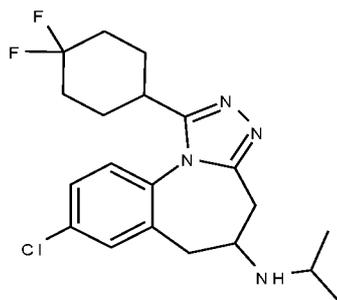
5

Титульный продукт получили из 8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Стадия b) Примера 41) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  367,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

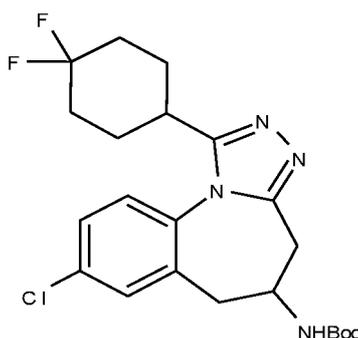
Пример 42

8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

10



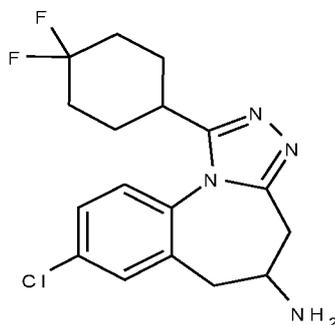
а) Трет-бутил-[8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамат



15

Титульный продукт получили из *tert*-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 4) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 67) способом, описанным для Стадии а) Примера 41. МС (ИЭР)  $m/z$  453,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

b) 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5-амин



5 Титульный продукт получили из *трет*-бутил-[8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия а) Примера 42) способом, описанным для Стадии б) Примера 41. МС (ИЭР)  $m/z$  353,1 (M+H)<sup>+</sup>.

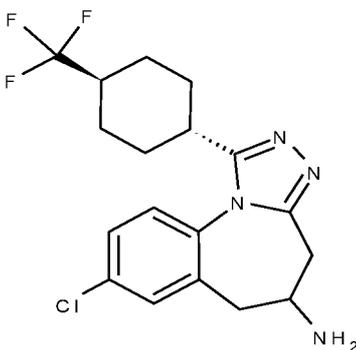
с) 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-N-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

10 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Стадия б) Примера 42) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  395,1 (M+H)<sup>+</sup>.

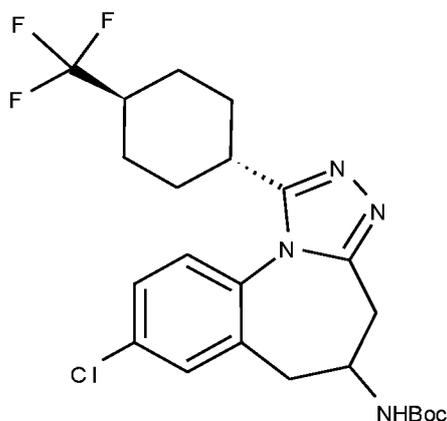
Пример 43

8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5-амин

15



а) Трет-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамат



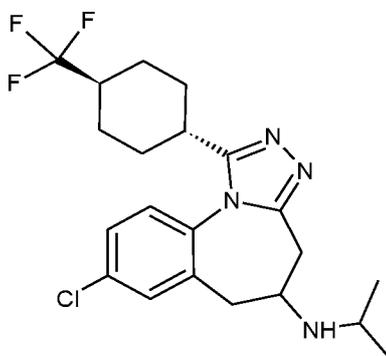
5 Титульный продукт получили из *tert*-бутил[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 5) и *транс*-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 55) способом, описанным в Способе В) Примера 5. МС (ИЭР)  $m/z$  485,2 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

10 Титульный продукт получили из *tert*-бутил-{8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 43) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  385,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 44

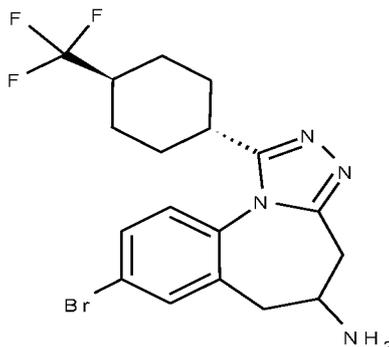
15 8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 43) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  427,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 45

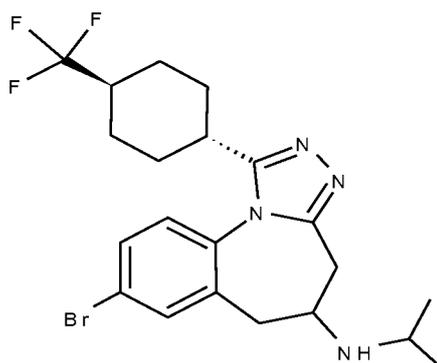
- 5 8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



- 10 Титульный продукт получили из *трет*-бутил-(7-бром-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 33) и *транс*-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 55) способом, описанным в Примере 39. МС (ИЭР)  $m/z$  431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 46

- 8-бром-N-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

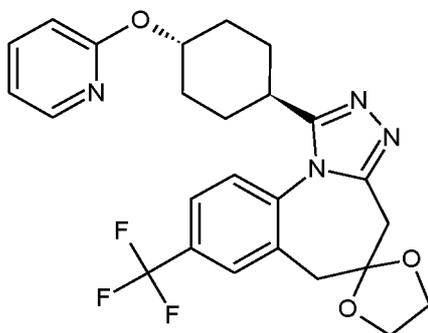


15

Титульный продукт получили из 8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 45) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  471,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 47

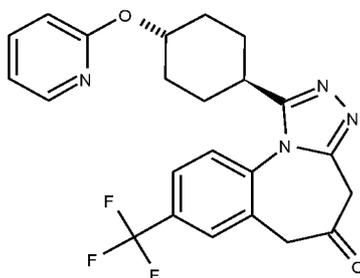
1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



0,80 г (2,79 ммоль) 7-(трифторметил)-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-  
 5 [1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 43) растворили в 60 мл дихлорметана,  
 затем к раствору в атмосфере аргона добавили 0,02 мл (0,28 ммоль)  
 трифторуксусной кислоты и 0,50 г (3,34 ммоль) триметилоксония тетрафторбората.  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов  
 и затем к раствору добавили 0,80 г (3,34 ммоль) транс-4-(пиридин-2-  
 10 илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида. Реакционную смесь кипятили с  
 обратным холодильником в течение 6 часов, затем раствор сконцентрировали.  
 Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси  
 дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Фракции, содержавшие продукт,  
 сконцентрировали с получением 0,53 г (39%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z  
 15 487,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 48

1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-он

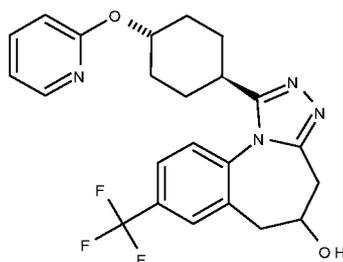


20 0,54 г (1,11 ммоль) 1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8'-  
 (трифторметил)-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-  
 а][1]бензазепина] (Пример 47) растворили в 20 мл метанола и к раствору добавили  
 25 мл концентрированной соляной кислоты. Реакционную смесь кипятили с

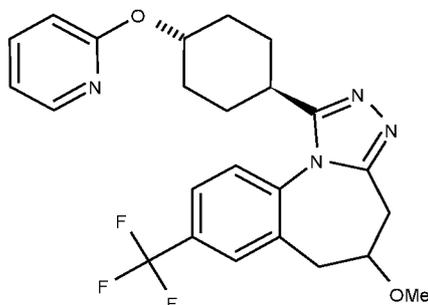
обратным холодильником в течение 2 часов и затем, после охлаждения до комнатной температуры, добавили 50 мл воды и довели pH до 7-8 30%-ным раствором NaOH. Раствор три раза экстрагировали 30 мл этилацетата, объединенные органические фазы промыли водой, затем насыщенным раствором NaCl, высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси этилацетат:этанол=3:1 в качестве элюента. Соответствующие фракции сконцентрировали и остаток кристаллизовали посредством растирания с эфиром. Таким образом получили 0,30 г (61%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 443,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 49

#### 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ол



0,32 г (0,72 ммоль) 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 48) растворили в 20 мл метанола и раствор охладили до 0°C. При перемешивании и охлаждении водой при температуре таяния льда к реакционной смеси добавили 0,03 г (0,87 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Раствор перемешивали при 0°C в течение 10 минут и затем при комнатной температуре еще в течение 2 часов. Реакционную смесь сконцентрировали, к остатку добавили 10 мл воды и довели pH раствора до примерно 7 5%-ным раствором соляной кислоты. Водную фазу дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана, объединенные органические фазы высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток кристаллизовали посредством растирания с эфиром. Таким образом получили 0,32 г (99%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 505-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

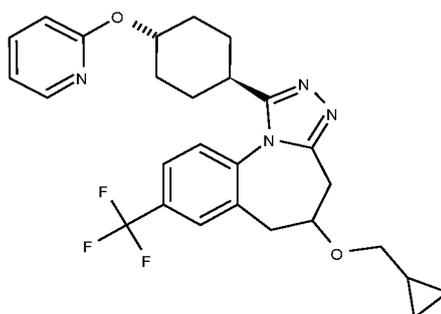
5            0,10 г (0,23 ммоль) 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 49) растворили в 10 мл DMF и охладили раствор до 0°C. К раствору добавили 8,1 мг (0,34 ммоль) гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавили 28,0 мкл (0,45 ммоль)

10 йодометана, позволили ей нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали 20 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промыли водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Ожидаемый

15 продукт кристаллизовали посредством растирания с н-гексаном с получением 0,05 г (47%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 459,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 515-(циклопропилметокси)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

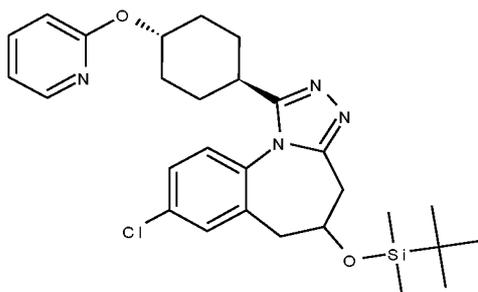
20



0,10 г (0,23 ммоль) 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола (Пример 49) растворили в 10 мл DMF и охладили раствор до 0°C. К раствору добавили 8,1 мг (0,34 ммоль) гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавили 87,3 мкл (0,90 ммоль) (бромметил)циклопропана, затем позволили ей нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Затем раствор снова охладили и к реакционной смеси добавили еще 4,0 мг (0,17 ммоль) гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и 43,7 мкл (0,45 ммоль) (бромметил)циклопропана. После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов реакционную смесь вылили в воду и дважды экстрагировали 20 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промыли водой, высушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Соответствующие фракции сконцентрировали и остаток кристаллизовали посредством растирания с *n*-гексаном с получением 0,07 г (65%) титального продукта. МС (ИЭР) *m/z* 499,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 52

20 5-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

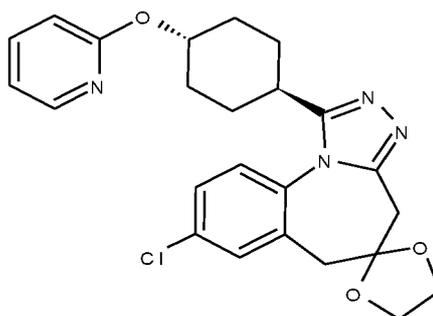


0,36 г (1,06 ммоль) 4-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-тиона (Интермедиат 63) растворили в 20 мл ксилола и к раствору добавили 0,42 г (1,80 ммоль) *транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 96 часов, охладили до комнатной температуры и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента. Соответствующие фракции сконцентрировали и остаток кристаллизовали

посредством растирания с эфиром. Таким образом получили 0,21 г (37%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 53

8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-  
5 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]

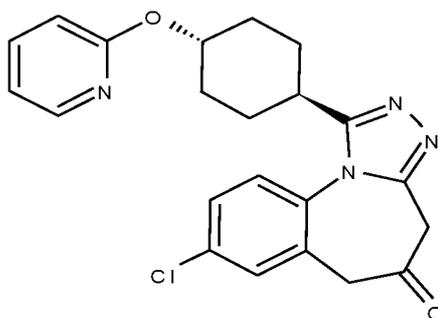


Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

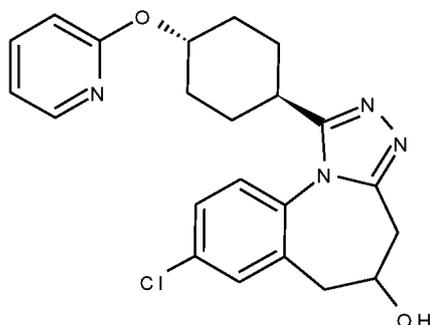
10

Пример 54

8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5(6*H*)-он



Титульный продукт получили из 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-  
15 илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепина] (Пример 53) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  409,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 558-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

5

Способ А)

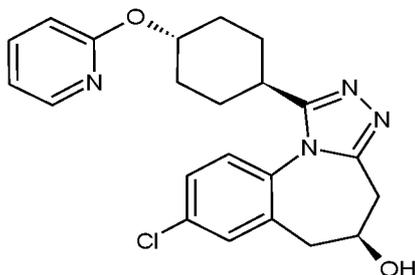
0,28 г (0,53 ммоль) 5-[[трет-бутил(диметил)силил]окси]-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Пример 52) растворили в 20 мл THF. К указанному раствору по каплям добавили 1,07 мл (1,07 ммоль) 1М раствора тетрабутиламмония фторида (TBAF) в THF и  
 10 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавили 50 мл воды и дважды экстрагировали 50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток  
 15 очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=90:10 в качестве элюента. Соответствующие фракции сконцентрировали и остаток кристаллизовали посредством растирания с эфиром. Таким образом получили 0,19 г (86%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z 411,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Способ В)

20 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 54) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР) m/z 411,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 56

(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

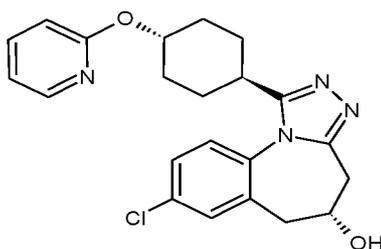


5

и

## Пример 57

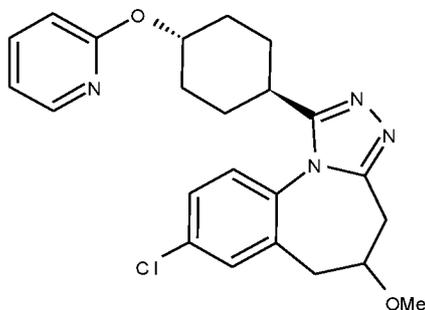
(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол



- 10 Титульные продукты получили из рацемата 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRALPAK IA с препаративной 20 мкм стационарной фазой, 2.5x20 см; F=15 мл/мин, элюент: трет-бутил-метилловый эфир:дихлорметан:этанол =85:10:5; изократическая, t=25°C) с
- 15 получением (5S) энантиомера (T<sub>r</sub> 16,2 мин; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -15,6° (c=0,1; хлороформ); Пример 56) и (5R) энантиомера (T<sub>r</sub> 19,8 мин; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +11,6° (c=0,1; хлороформ); Пример 57). Абсолютная конфигурация соединений была определена способом спектроскопии вибрационного кругового дихроизма (VCD) и посредством <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии диастереомерных пар соединений, синтезированных из них.

Пример 58

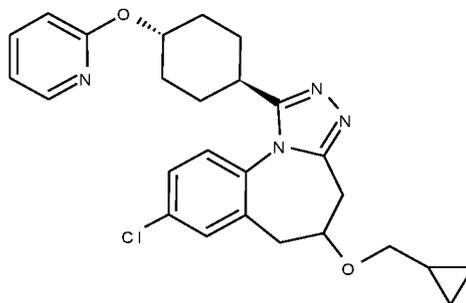
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



5 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  425,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 59

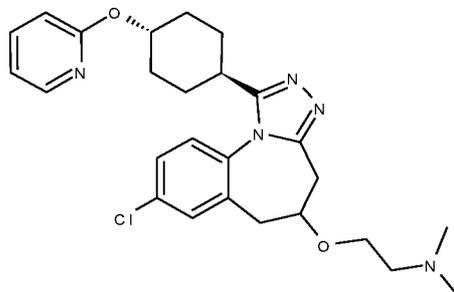
10 5-(циклопропилметокси)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) способом, описанным в Примере 51. МС (ИЭР)  $m/z$  465,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 60

2-(8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}окси)-N,N-диметилэтанамин

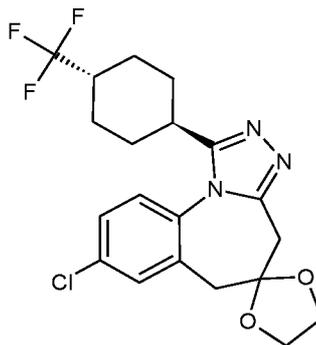


5            0,08 г (0,19 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-  
дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) растворили в 8 мл  
DMF, раствор охладили до 0°C, добавили 0,05 г (1,32 ммоль) гидроксида натрия (60%-  
ная дисперсия в масле) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение  
получаса. Затем к реакционной смеси добавили 0,08 г (0,56 ммоль) 2-хлор-N,N-  
10 диметилэтанамин гидрохлорида и перемешивали смесь при комнатной  
температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь вылили на лед и дважды  
экстрагировали 20 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промыли  
водой и насыщенным раствором NaCl, высушили над безводным MgSO<sub>4</sub>,  
профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством  
15 хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол:25%-ный  
раствор аммиака=18:1:0,1 в качестве элюента. Соответствующие фракции  
сконцентрировали и остаток кристаллизовали посредством растирания с  
диэтиловым эфиром с получением 0,04 г (47%) титульного продукта. МС (ИЭР) m/z  
482,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Пример 61

8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]

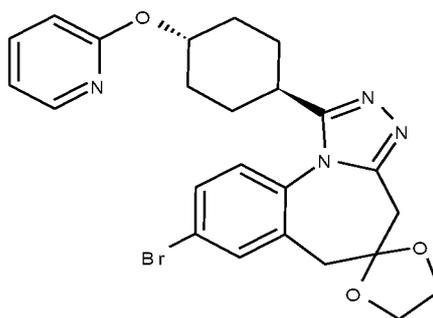


Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и *транс*-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 55) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  428,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

### Пример 62

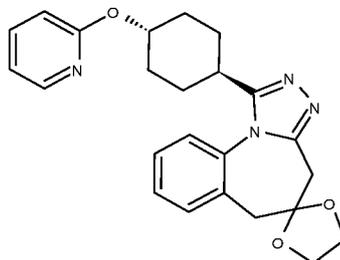
#### 8'-бром-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



К раствору 121 мг (0,41 ммоль) 7-бром-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-  
 10 [1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 36) и 8 мл сухого дихлорметана в  
 атмосфере азота при комнатной температуре добавили 3,11 мкл (0,04 ммоль)  
 трифторуксусной кислоты и 72 мг (0,49 ммоль) триметилоксония тетрафторбората.  
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов,  
 затем добавили 107 мг (0,45 ммоль) *транс*-4-(пиридин-2-  
 15 илокси)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида и кипятили с обратным  
 холодильником в течение 6,5 часов. Реакционную смесь сконцентрировали, к  
 остатку добавили 10 мл толуола и 1 каплю уксусной кислоты и кипятили с обратным  
 холодильником в течение 3 часов, затем реакционную смесь сконцентрировали.  
 Остаток очистили посредством градиентной хроматографии с использованием  
 20 смеси дихлорметан:метанол = 97:3→90:10 в качестве элюента. Таким образом  
 получили 121 мг (60%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  499,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 63

1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]

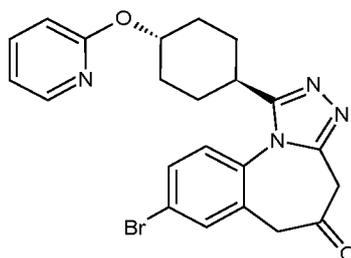


- 5 Титульный продукт получили из 1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-(3H)-она (Интермедиат 70) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  419,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 64

8-бром-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он

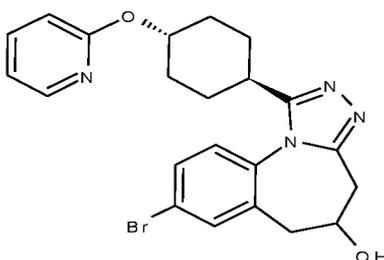
10



- 15 Титульный продукт получили из 8'-бром-1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина] (Пример 62) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  453,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 65

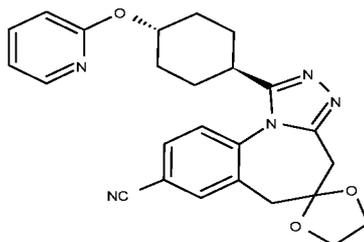
8-бром-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол



Титульный продукт получили из 8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она (Пример 64) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  457,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Пример 66

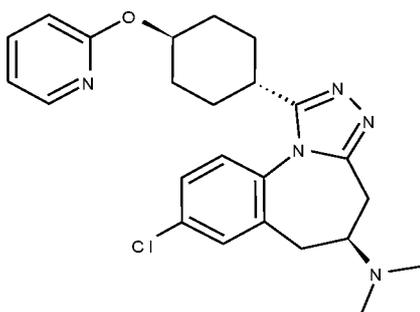
5 1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрил



Смесь 49,7 мг (0,1 ммоль) 8'-бром-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-  
10 *a*][1]бензазепина] (Пример 62), 13,4 мг (0,15 ммоль) цианида меди(I) и 0,6 мл сухого DMF в микроволновом реакторе CEM Explorer в условиях облучения микроволнами перемешивали при 220°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном, профильтровали через целит и промыли дихлорметаном. Фильтрат сконцентрировали и к остатку добавили этилацетат и водный раствор аммиака.  
15 Фазы разделили, органическую фазу один раз промыли водным раствором аммиака, высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством обратнофазной хроматографии с использованием смеси ацетонитрил:вода, содержащая 1% трифторуксусной кислоты = 1:1 в качестве элюента. Таким образом получили 17,8 мг (40%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$   
20 444,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Пример 67

(5*S*)-8-хлор-*N,N*-диметил-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

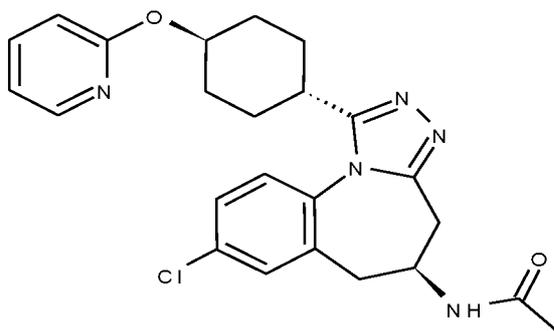


Титульный продукт получили из (5S)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) способом, описанным в Примере 22.  $[\alpha]_D^{25} = -36,8^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  438,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Пример 68

(5S)-N-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамид



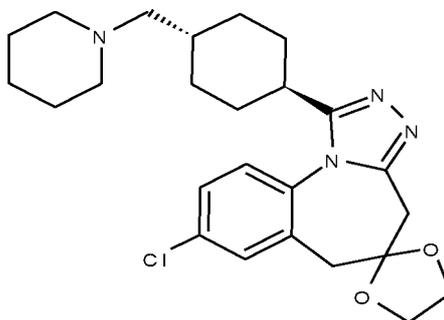
Титульный продукт получили из (5S)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) способом, описанным в Примере 9.  $[\alpha]_D^{25} = -24,3^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 69

8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илметил)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5']-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

15

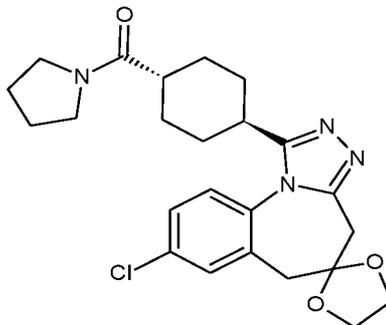


Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и *транс*-4-(пиперидин-1-илметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 65) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  457,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Пример 70

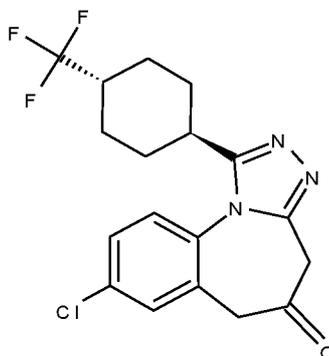
[транс-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](пирролидин-1-ил)метанон



- 5 Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и *транс*-4-(пирролидин-1-илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 78) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  457,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 71

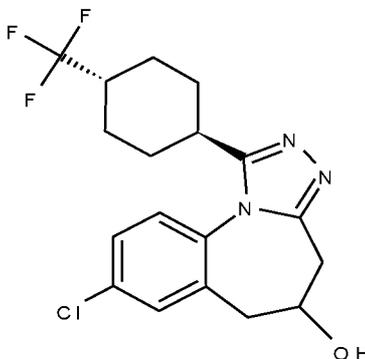
- 10 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6*H*)-он



- 15 Титульный продукт получили из 8'-хлор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 61) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  384,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 72

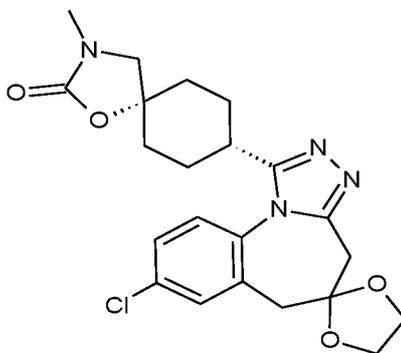
8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол



5 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 71) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  386,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 73

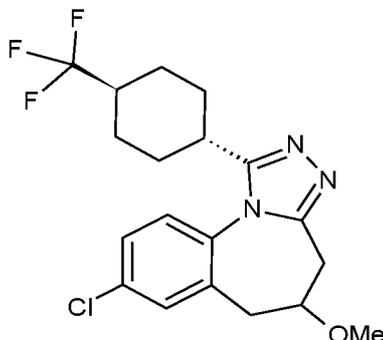
10 (цис)-8-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он



15 Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и (цис)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 87) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 74

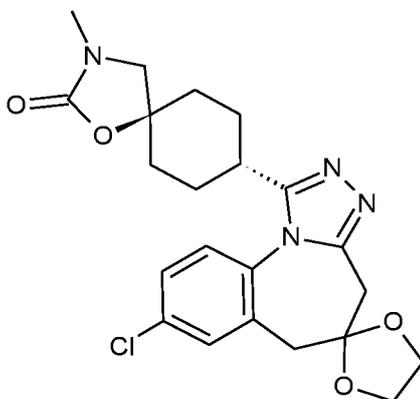
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



5 Титульный продукт получили из 8-хлор-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 72) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  400,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 75

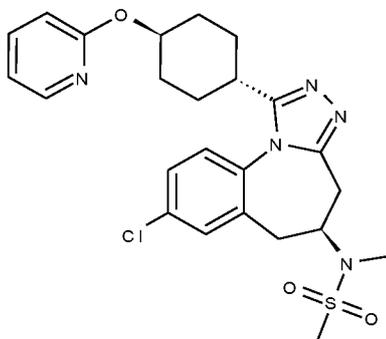
10 (транс)-8-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин]-1'-ил)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-он



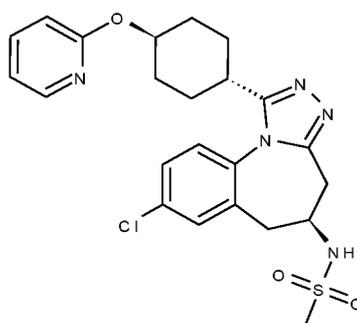
15 Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и (транс)-3-метил-2-оксо-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 86) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  445,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 76

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид



5 a) *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}метансульфонамид



К раствору 204 мг (0,5 ммоль) (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 5 мл пиридина добавили 46 мкл (70,6 ммоль) метансульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавили дихлорметаном, промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaCl, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 90 г (37%) титульного продукта. МС (ИЭР) *m/z* 488,3 (M+H)<sup>+</sup>.

b) *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамид

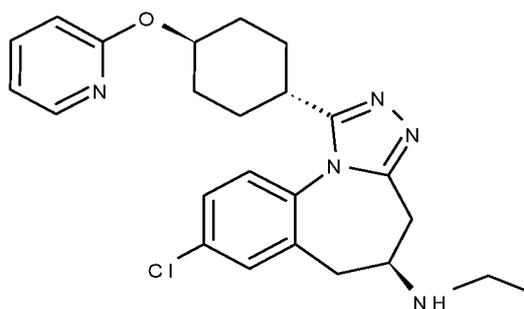
20 Титульный продукт получили из *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-

ил]метансульфонамида (Стадия а) Примера 76) способом, описанным в Примере 19. МС (ИЭР)  $m/z$  502,2 (M+H)<sup>+</sup>.

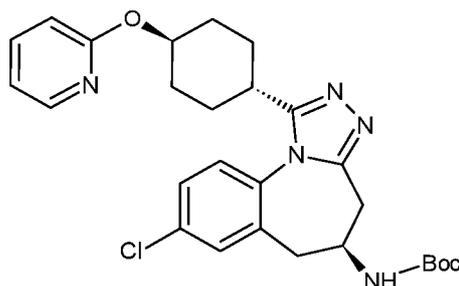
Пример 77

(5S)-8-хлор-N-этил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин

5

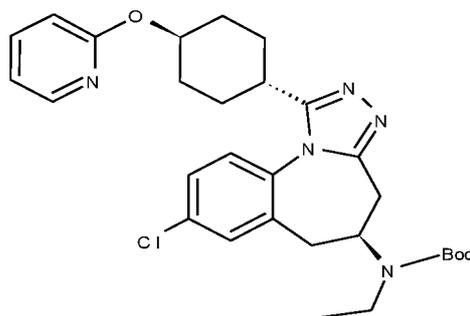


а) трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}карбамат



- 10 К раствору 204 мг (0,5 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 10 мл дихлорметана добавили 275 мкл (1,5 ммоль) DIPEA и 130 мг (0,6 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили
- 15 дихлорметаном, промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Таким образом получили 246 мг (97%) титульного продукта. МС (ИЭР)  $m/z$  510,2 (M+H)<sup>+</sup>.

b) трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}этилкарбамат



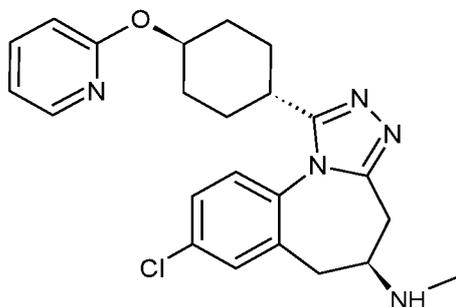
5 Титульный продукт получили из трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 77) способом, описанным для Стадии а) Примера 23. МС (ИЭР)  $m/z$  538,2 (M+H)<sup>+</sup>.

c) (5S)-8-хлор-N-этил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

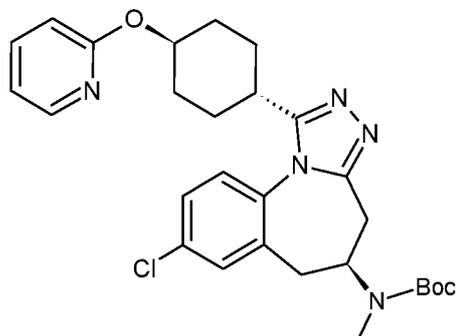
10 Титульный продукт получили из трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}этилкарбамата (Стадия b) Примера 77) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  438,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 78

15 (5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



а) трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}метилкарбамат



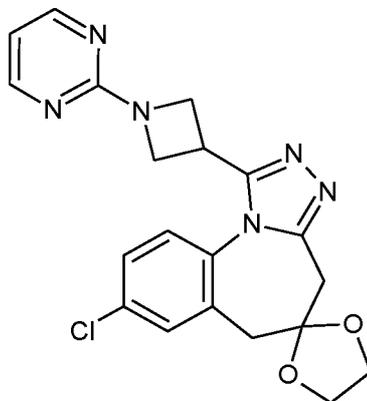
5 Титульный продукт получили из трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 77) способом, описанным для Стадии а) Примера 21. МС (ИЭР)  $m/z$  524,3 (M+H)<sup>+</sup>.

б) (5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

10 Титульный продукт получили из трет-бутил-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}метилкарбамата (Стадия а) Примера 78) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  424,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 79

15 8'-хлор-1'-[1-(пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]

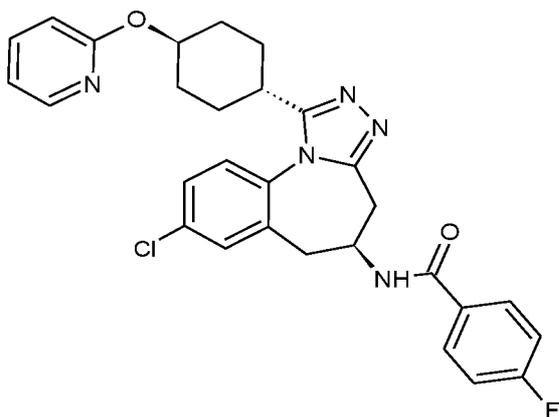


Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и 1-(пиримидин-2-ил)азетидин-3-

карбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 82) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  411,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 80

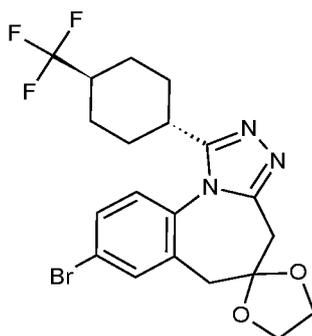
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-4-фторбензамид



К раствору 204 мг (0,5 ммоль) (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 3 мл пиридина добавили 90 мкл (0,76 ммоль) 4-фторбензоилхлорида и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию смесь разбавили этилацетатом, промыли водой, органическую фазу высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 155 мг (58%) титльного продукта.  $[\alpha]_D^{25} = -69,8^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  532,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 81

8'-бром-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]

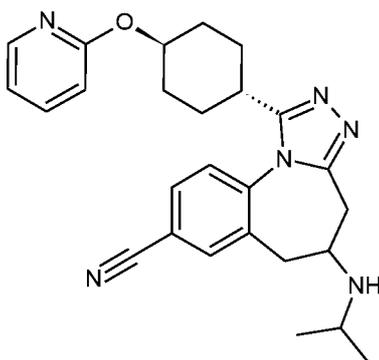


Титульный продукт получили из 7-бром-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 36) и *транс*-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 55) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  472,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Пример 82

5-(пропан-2-иламино)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-8-карбонитрила трифторацетат

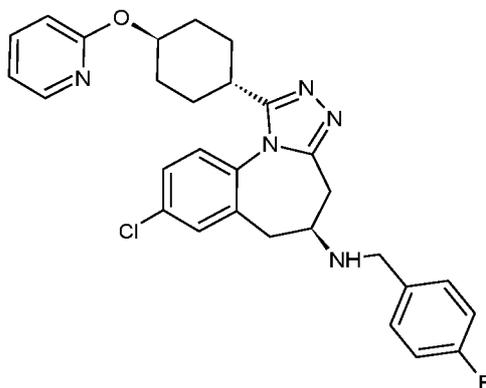


Титульный продукт получили из 8-бром-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 40) способом, описанным в Примере 66. МС (ИЭР)  $m/z$  443,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 83

(5S)-8-хлор-*N*-(4-фторбензил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



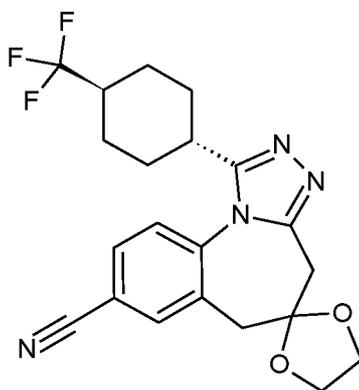
15

К раствору 204 мг (0,5 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 5 мл DMF добавили 30 мг (0,75 ммоль) гидроксида натрия (60%-ная дисперсия в масле) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 15 минут. Затем добавили 90 мкл (0,75 ммоль) 4-фторбензилхлорида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавили этилацетатом, промыли водой, органическую фазу высушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в качестве элюента. Таким образом получили 55 мг (21%) титального продукта.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22,1^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  518,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Пример 84

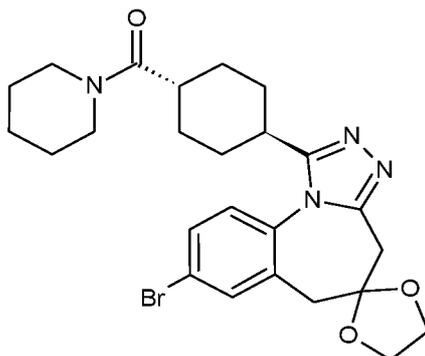
10 1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-8'-карбонитрил



Титальный продукт получили из 8'-бром-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 81) способом, описанным в Примере 66. МС (ИЭР)  $m/z$  419,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Пример 85

[транс-4-(8'-бром-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанон

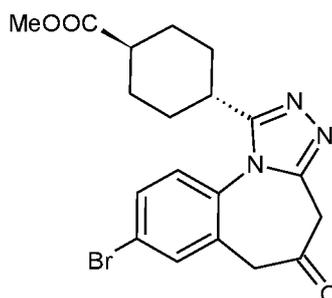


Титульный продукт получили из 7-бром-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 36) и *транс*-4-(пиперидин-1илкарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 97) способом, описанным в Примере 62. МС (ИЭР)  $m/z$  517,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Пример 86

Метил *транс*-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)циклогексана карбоксилат

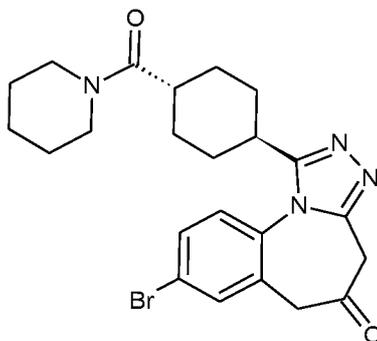


и

10

Пример 87

8-бром-1-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-он



Смесь 118 мг (0,23 ммоль) [*транс*-4-(8'-бром-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанона (Пример 85), 3,1 мл метанола и 4,7 мл концентрированной соляной кислоты кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 часов, затем охладили до комнатной температуры. pH реакционной смеси довели до щелочного добавлением 10%-ного раствора K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы высушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством

хроматографии на колонке с использованием смеси этилацетат:метанол=4:1 в качестве элюента. Концентрирование первой фракции дало 17 мг (18%) метил *транс*-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексана карбоксилата (Пример 86). МС (ИЭР)  $m/z$  420,1 (M+H)<sup>+</sup>.

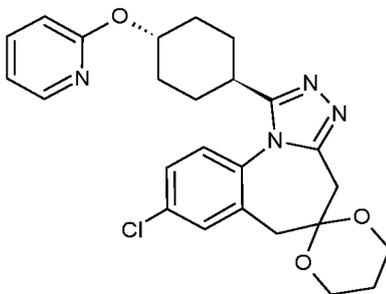
- 5 Концентрирование второй фракции дало 35 мг 8-бром-1-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она (Пример 87). МС (ИЭР)  $m/z$  471,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 88

8'-хлор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-

10

[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



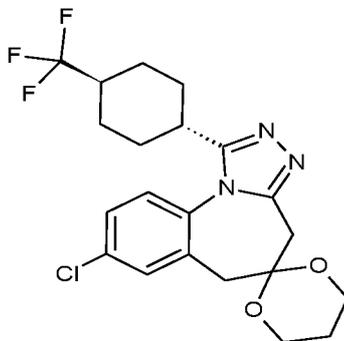
Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 98) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  467,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15

#### Пример 89

1'-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-

[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрил

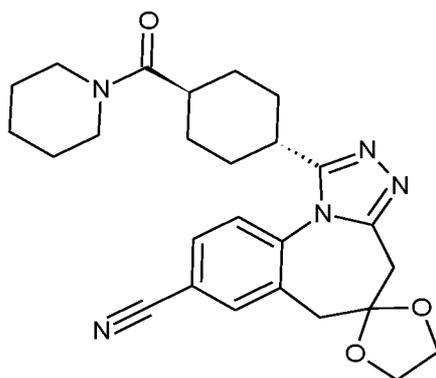


- 20 Титульный продукт получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 98) и *транс*-4-

(трифторметил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиа́т 55) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  442,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 90

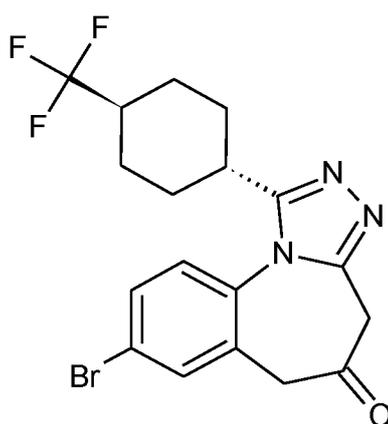
8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-  
5 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



10 Титульный продукт получили из [*транс*-4-(8'-бром-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанона (Пример 85) способом, описанным в Примере 66. МС (ИЭР)  $m/z$  462,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 91

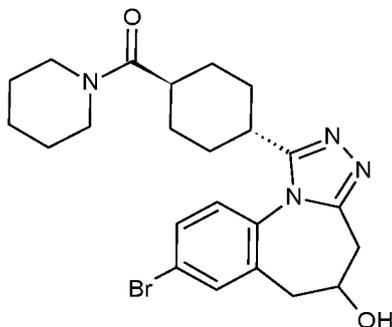
8-бром-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5(6*H*)-он



15 Титульный продукт получили из 8'-бром-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина] (Пример 81) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  429,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 92

8-бром-1-[транс-4-(8-бром-5-гидрокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанон

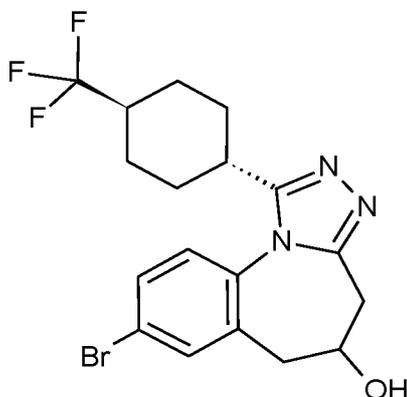


- 5 Титульный продукт получили из 8-бром-1-[транс-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 87) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  473,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 93

8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

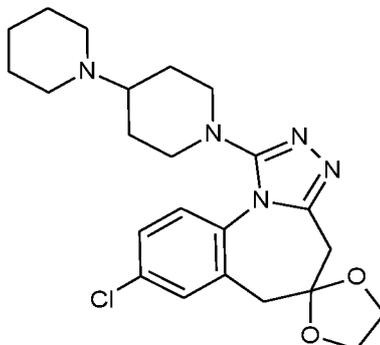
10



Титульный продукт получили из 8-бром-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 91) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  432,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 94

1'-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]

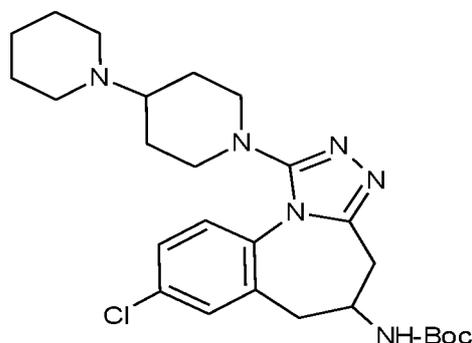


5 Смесь 60 мг (0,168 ммоль) 1'-бром-8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Интермедиат 96) и 255 мг (1,514 ммоль) 4-  
пиперидинопиперидина перемешивали при 130-140°C в течение 3-4 часов в  
атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры смесь очистили  
10 посредством хроматографии на колонке с использованием смеси  
дихлорметан:метанол:гидроксид аммония=18:1:0,1 в качестве элюента. Полученный  
неочищенный продукт затем очистили на пластине для препаративной ТСХ с  
использованием смеси дихлорметан:метанол:гидроксид аммония=18:1:0,1 в  
качестве элюента. Таким образом получили 20,5 мг (27%) титульного продукта. МС  
(ИЭР)  $m/z$  444,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15

## Пример 95

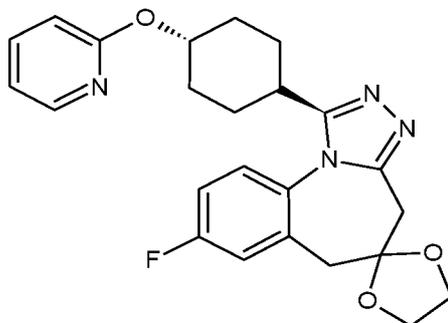
Трет-бутил-[1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-8-хлор-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5-ил]карбамат



Титульный продукт получили из трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигидро-4H-  
20 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)карбамата (Интермедиат 94) способом,  
описанным в Примере 94. МС (ИЭР)  $m/z$  501,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 96

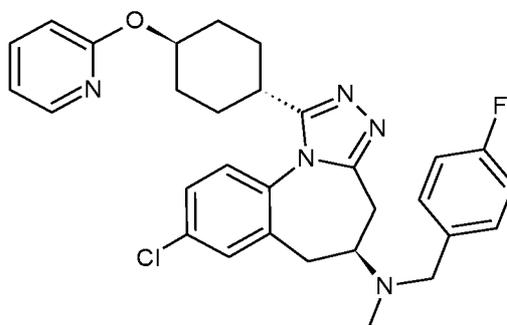
8'-фтор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульный продукт получили из 7-фтор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-(3*H*)-она (Интермедиат 92) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  437,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 97

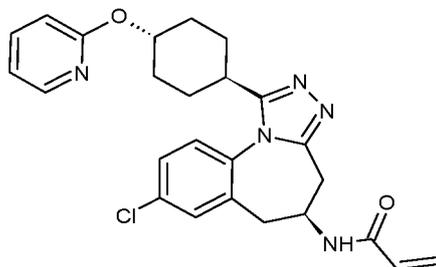
10 (5*S*)-8-хлор-*N*-(4-фторбензил)-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-*N*-(4-фторбензил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 83) и йодометана способом, описанным для Стадии а) Примера 21.  $[\alpha]_D^{20} = -68,7^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  532,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 98

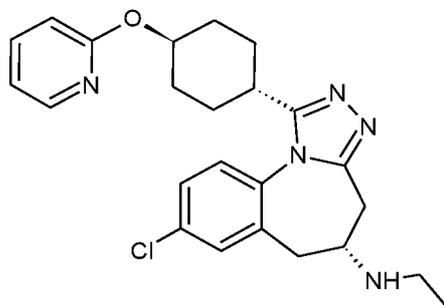
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}проп-2-енамид



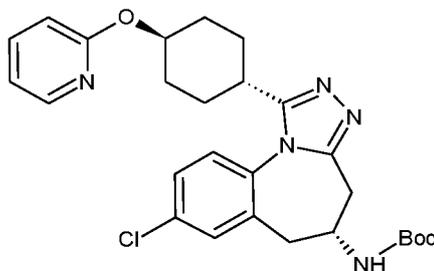
- 5 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и акриловой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  464,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 99

- 10 (5*R*)-8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



а) Трет-бутил-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат



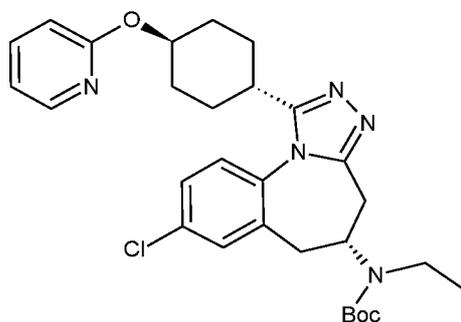
15

Смесь 400 мг (0,976 ммоль) (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина

(Пример 8), 20 мл дихлорметана, 260 мг (1,19 ммоль) ди-*трет*-бутилдикарбоната и 0,55 мл (3,16 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем разбавили дихлорметаном и водой, органическую фазу отделили и экстрагировали водную фазу дихлорметаном.

- 5 Объединенные органические фазы высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профильтровали и сконцентрировали с получением 500 мг (100%) титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

b) *Трет*-бутил-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}этилкарбамат



10

Титульное соединение получили из *трет*-бутил-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 99) и этилйодида способом, описанным для Стадии а) Примера 21. МС (ИЭР)  $m/z$  538,3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

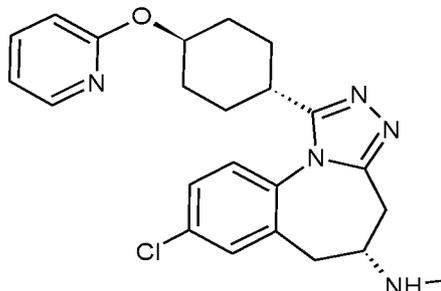
15 c) (5*R*)-8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

Титульное соединение получили из *трет*-бутил-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}этилкарбамата (Стадия b) Примера 99) способом, описанным в Примере 6.

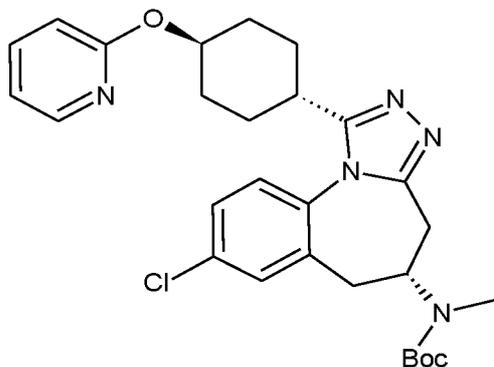
20  $[\alpha]_D^{20} = +23,1^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  438,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Пример 100

(5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



5 а) Трет-бутил-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}метилкарбамат



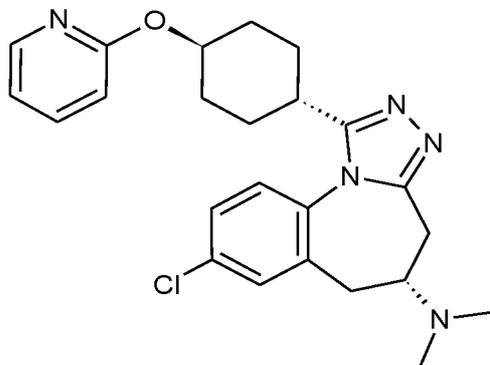
10 Титульное соединение получили из трет-бутил-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Стадия а) Примера 99) и йодометана способом, описанным для Стадии а) Примера 21. МС (ИЭР)  $m/z$  524,3 (M+H)<sup>+</sup>.

б) (5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

15 Титульное соединение получили из трет-бутил-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}метилкарбамата (Стадия а) Примера 100) метана способом, описанным в Примере 6.  $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  424,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 101

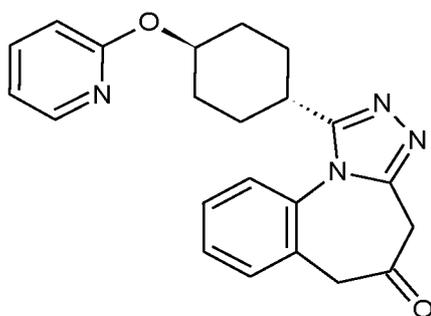
(5R)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 5 Смесь 5,93 г (14,5 ммоль) (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 8), 11 мл 37%-ного раствора формальдегида в воде, 100 мл метанола и 65 мл дихлорметана охладили до 5°C и к реакционной смеси добавили 15,9 г (75 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия с такой скоростью, чтобы температура в
- 10 реакторе оставалась ниже 5°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем сконцентрировали. Остаток растворили в воде и довели pH до 8 посредством добавления 10%-ного раствора NaOH. Выпавший в осадок продукт отфильтровали, промыли водой и высушили с получением 5,75 г (91%) титульного соединения. .
- 15  $[\alpha]_D^{20} = +25,6^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) m/z 438,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 102

1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-он



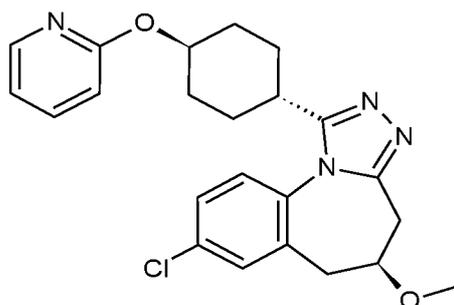
- 20 Титульное соединение получили из 1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-

a)[1]бензазепина] (Пример 63) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  375,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 103

(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

5

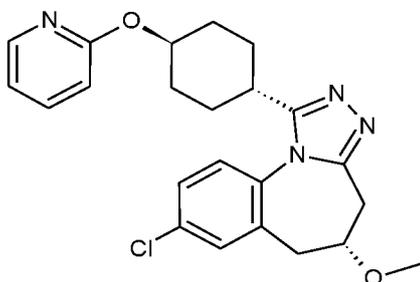


и

Пример 104

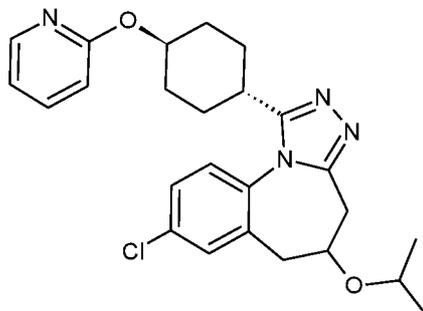
(5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

10



Титульные соединения получили из рацемата 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Пример 58) посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRALPAK IA с препаративной 20 мкм стационарной фазой, 2,5x20 см; F = 18 мл/мин, элюент: *трет*-бутилметилловый эфир:дихлорметан:этанол = 85:10:5; изократическая,  $t=25^{\circ}\text{C}$ ). Первым элюированным соединением был **(5S) энантиомер** ( $T_r$  15,4 мин;  $[\alpha]_D^{20} = +11,8^{\circ}$  ( $c=0,1$ ; хлороформ); Пример 103), а вторым элюированным соединением был **(5R) энантиомер** ( $T_r$  21,5 мин;  $[\alpha]_D^{20} = -12,0^{\circ}$  ( $c=0,1$ ; хлороформ); Пример 104). Абсолютную конфигурацию соединений определили способом спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD).

## Пример 105

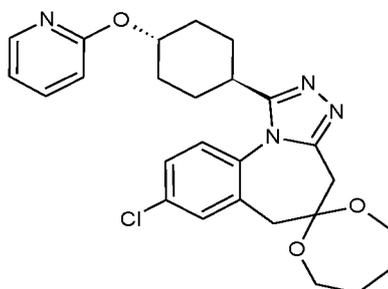
8-хлор-5-(пропан-2-илокси)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

5 Смесь 100 мг (0,243 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55), 5 мл DMF и 12,7 мг (0,316 ммоль) 60%-ной суспензии гидроксида натрия в минеральном масле перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем добавили

10 52,4 мкл (0,316 ммоль) диизопропилсульфата и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь разбавили водой, экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промыли

15 рассолом, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента и получили 32 мг (29%) титульного соединения. МС (ИЭР) m/z 453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

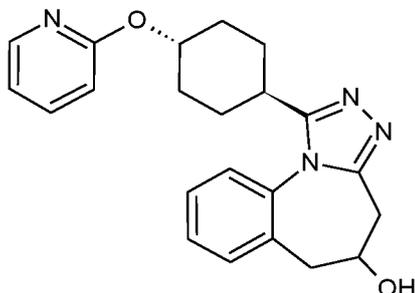
## Пример 106

8'-хлор-1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксепан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]

20 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксепан]-2(3H)-она (Стадия с) получения Интермедиата 104) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР) m/z 481,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 107

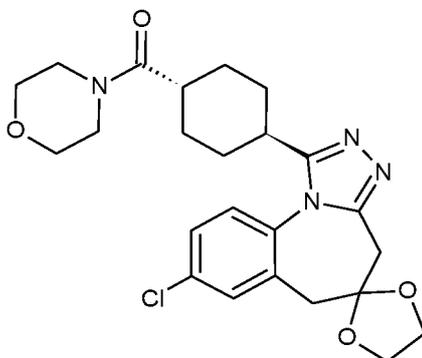
1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол



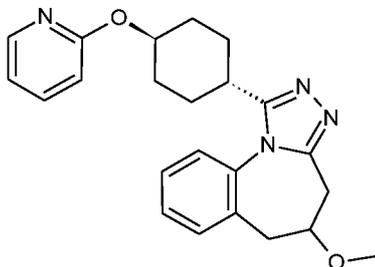
5 Титульное соединение получили из 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 102) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  377,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 108

10 [транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](морфолин-4-ил)метанон



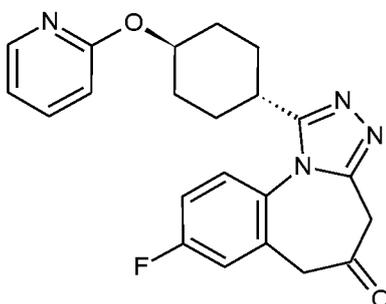
В атмосфере аргона к смеси 100 мг (0,39 ммоль) 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и 10 мл дихлорметана добавили 3 мкл (0,04 ммоль) трифторуксусной кислоты и 70 мг (0,47 ммоль) 15 триметилксония тетрафторбората. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем добавили 151 мг (0,59 ммоль) транс-4-(морфолин-1-илкарбонил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 79) и 10 мл ацетонитрила и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. После концентрирования остаток очистили посредством колоночной флэш- 20 хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол:раствор гидроксида аммония=180:10:1 в качестве элюента и получили 72 мг (39%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  473,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1095-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

5 Титульное соединение получили из 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (пример 107) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  391,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1108-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-он

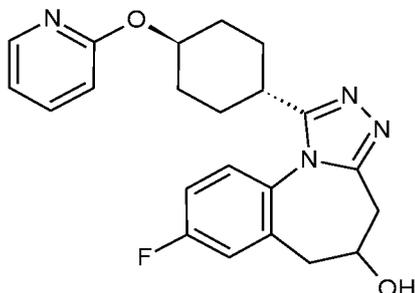
10



15 Титульное соединение получили из 8'-фтор-1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 96) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  393,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 111

8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

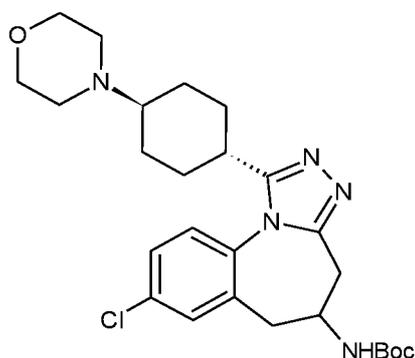


5 Титульное соединение получили из 8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 110) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  395,2 (M+H)<sup>+</sup>.

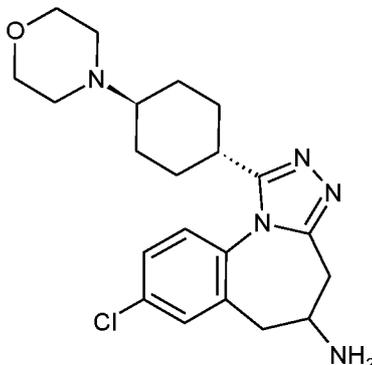
## Пример 112

трет-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамат

10



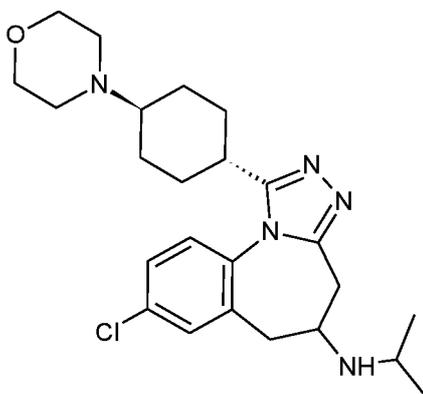
15 Титульное соединение получили из трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 5) и транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (интермедиат 81) способом, описанным в Методе В Примера 5. МС (ИЭР)  $m/z$  502,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1138-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

- 5 Титульное соединение получили из *трет*-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 112) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  402,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 114

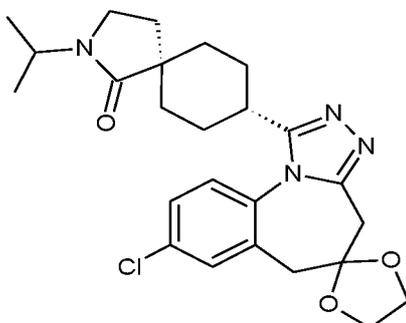
- 10 8-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-N-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 113) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  444,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 115

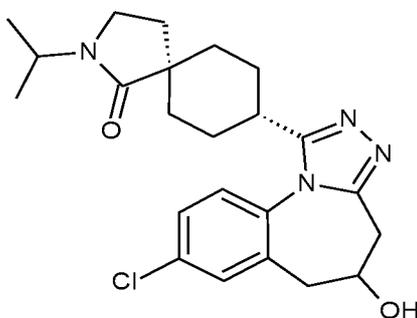
(5*r*,8*r*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он



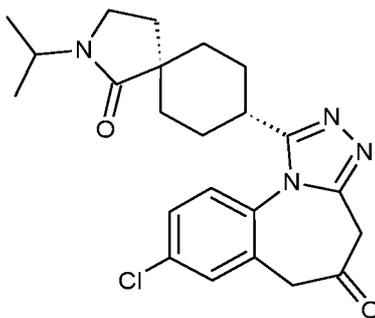
- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и (5*r*,8*r*)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбогидразида (Интермедиат 102) способом, описанным в Примере 62. МС (ИЭР)  $m/z$  471,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 116

- 10 (5*r*,8*r*)-8-(8-хлор-5-гидрокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он



а) 8-хлор-1-[(5*r*,8*r*)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он



Титульное соединение получили из (5*r*,8*r*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-она (Пример 115) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  427,3 (M+H)<sup>+</sup>.

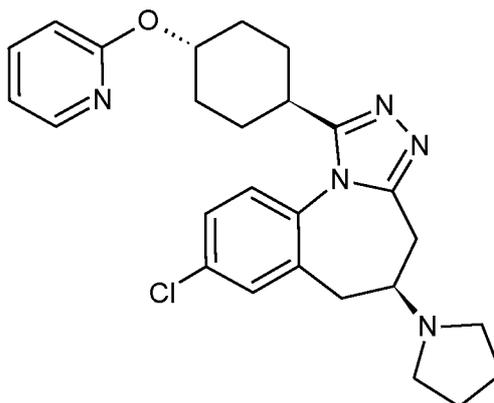
5 b) (5*r*,8*r*)-8-(8-хлор-5-гидрокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[(5*r*,8*r*)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6*H*)-она (Стадия а) Примера 116) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  429,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 117

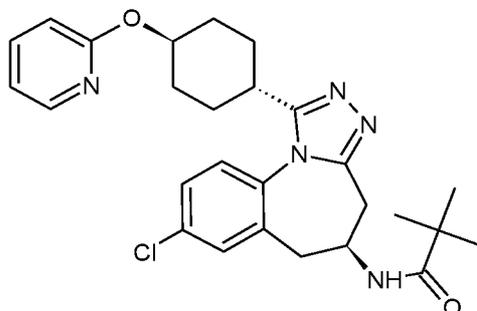
(5*S*)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



Смесь 400 мг (0,976 ммоль) (5*S*)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7), 20 мл DMF, 117 мкл (0,98 ммоль) 1,4-дибромбутана и 954 мг (2,93 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> перемешивали при 40°C в течение 24 часов, затем сконцентрировали. Остаток растворили в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента и получили 35 мг (8%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  464,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 118

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилпропанамид

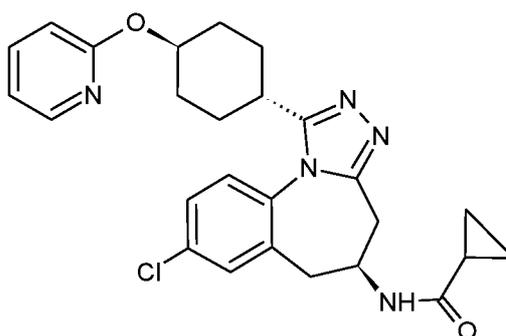


- 5 Смесь 82 мг (0,2 ммоль) (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 7), 5 мл дихлорметана, 35 мкл (0,25 ммоль) триэтиламина и 30 мкл (0,24 ммоль) триметилацетилхлорида перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавили дихлорметаном и последовательно промыли
- 10 насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом. Органическую фазу высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 93 мг (94%) титульного соединения.  $[\alpha]_D^{25} = -32,1^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  494,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 119

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклопропанкарбоксамид

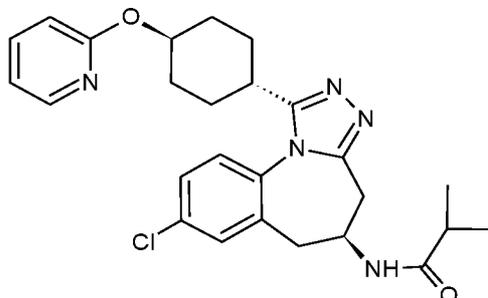
15



- Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) и циклопропанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а)
- 20 Примера 10.  $[\alpha]_D^{25} = -45,3^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  478,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 120

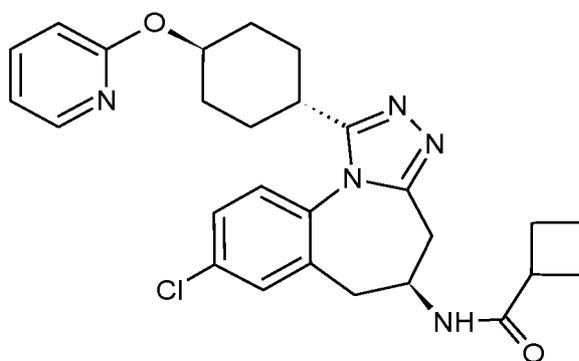
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилпропанамид



- 5 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и изомасляной кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{25} = -30,6^\circ$  (*c*=0,1; метанол); МС (ИЭР) *m/z* 480,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 121

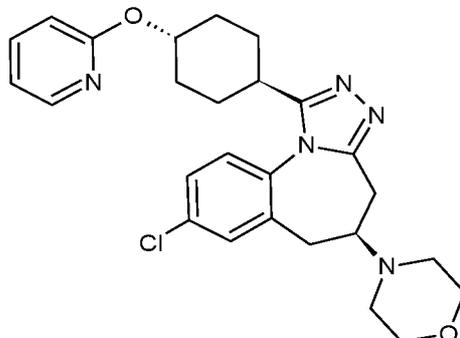
- 10 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклобутанкарбоксамид



- 15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и циклобутанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{25} = -39,3^\circ$  (*c*=0,1; метанол); МС (ИЭР) *m/z* 492,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 122

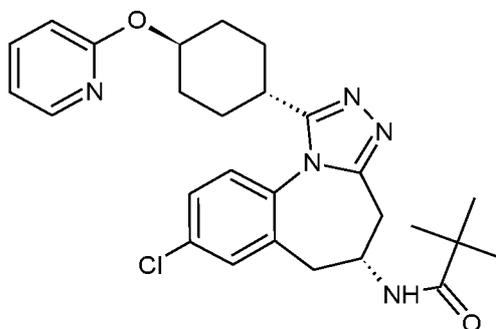
(5S)-8-хлор-5-(морфолин-4-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 5 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и бис(2-йодэтилового) эфира способом, описанным в Примере 117. МС (ИЭР)  $m/z$  480,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 123

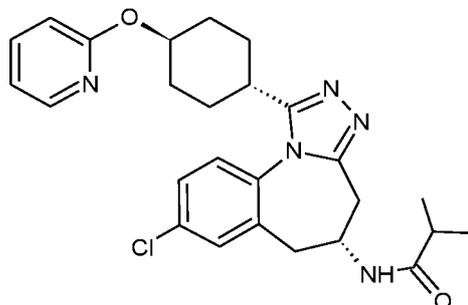
- 10 N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилпропанамид



- 15 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) способом, описанным в Примере 118.  $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 124

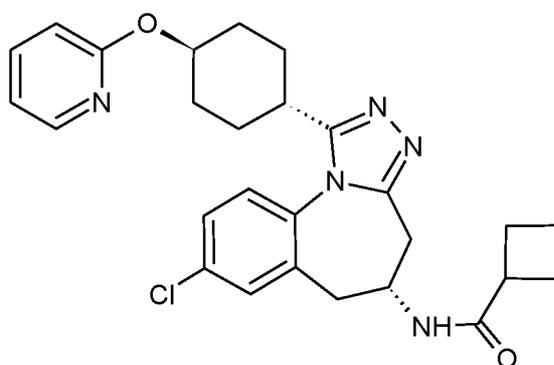
*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилпропанамид



- 5 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и изомасляной кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +29,4^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  480,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 125

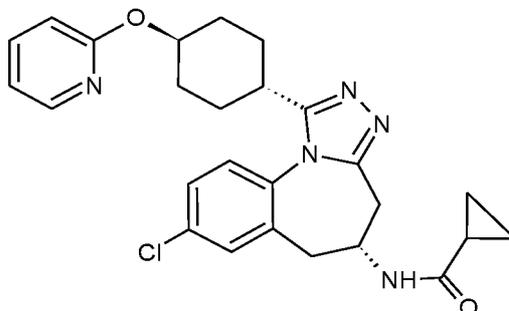
- 10 *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклобутанкарбоксамид



- 15 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и циклобутанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +29,8^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  492,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 126

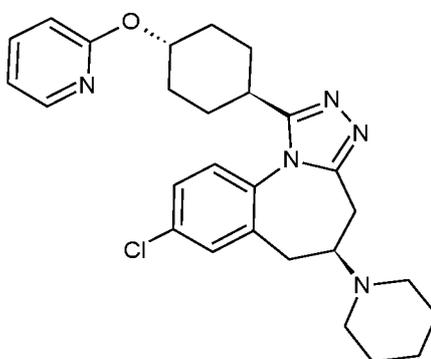
*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклопропанкарбоксамид



- 5 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 8) и циклопропанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +30,5^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  478,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 127

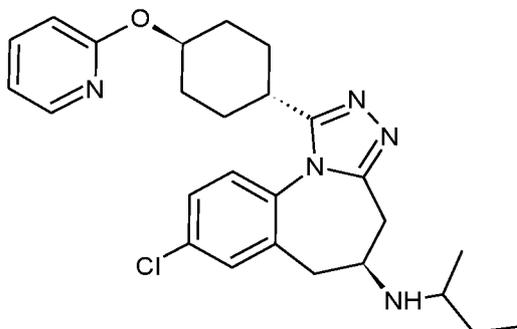
- 10 (5*S*)-8-хлор-5-(пиперидин-1-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин



- 15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) и 1,5-дибромметана способом, описанным в Примере 117. МС (ИЭР)  $m/z$  478,4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 128

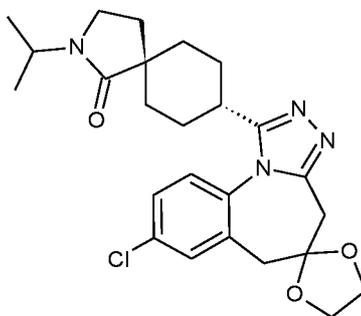
(5S)-N-(бутан-2-ил)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 5 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) и 2-бутанона способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  466,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 129

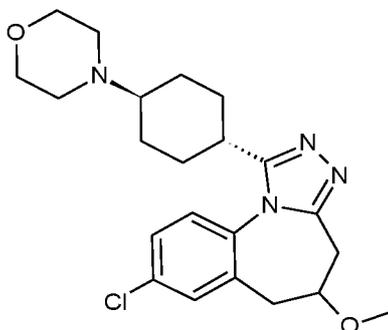
- 10 (5s,8s)-8-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-он



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и (5s,8s)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-8-карбогидрида (Интермедиат 101) способом, описанным в Примере 62. МС (ИЭР)  $m/z$  471,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 130

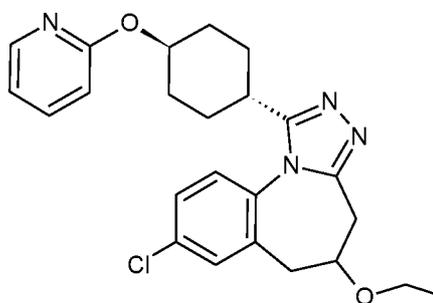
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-тиона (Стадия е) получения Интермедиата 103) и транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 81) способом, описанным для Стадии а) Примера 37. МС (ИЭР)  $m/z$  417,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 131

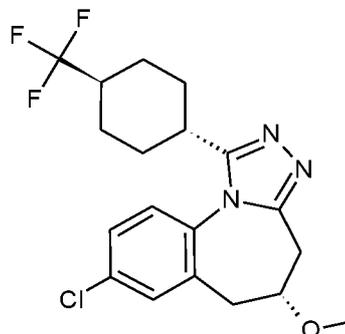
- 10 8-хлор-5-этокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 15 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и этилийодида способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  439,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 132

(5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

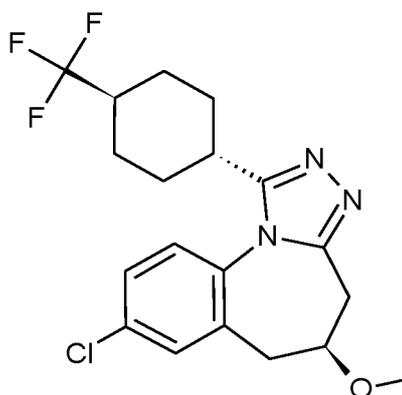


5

и

Пример 133

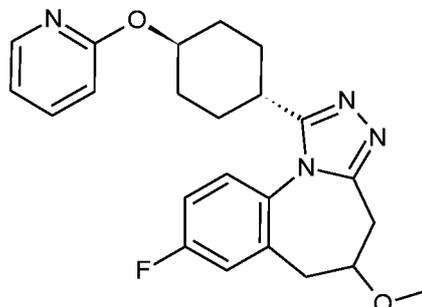
(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 10 Титульные соединения получили из рацемата 8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Пример 74) посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRALPAK IG с препаративной 20 мкм стационарной фазой, 1,6x25 см; F = 12 мл/мин, элюент: *трет*-бутилметилловый эфир:дихлорметан:этанол = 90:8:2; изократическая, t=25°C).
- 15 Оптическое вращение первого элюированного соединения (T<sub>r</sub> 18,0 мин) было равно  $[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$  (c=0,1; хлороформ); а оптическое вращение второго элюированного соединения (T<sub>r</sub> 23,3 мин) было равно  $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$  (c=0,1; хлороформ). Абсолютную конфигурацию соединений не определяли.

Пример 134

8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

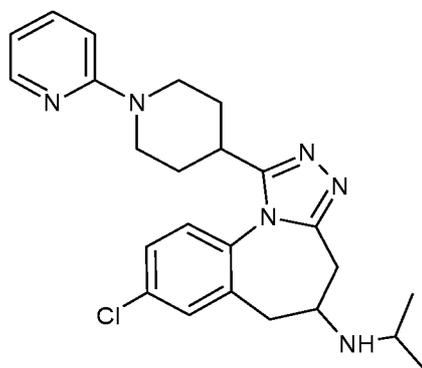


- 5 Титульное соединение получили из 8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 111) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  409,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 135

8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

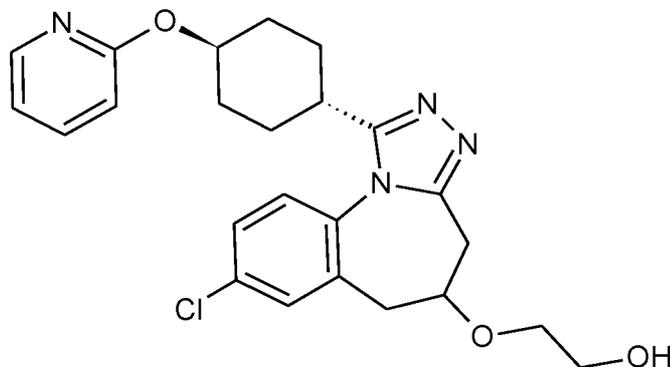
10



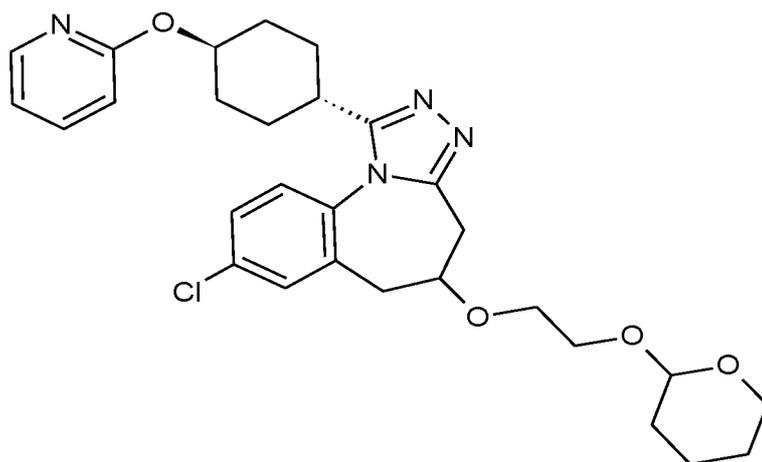
Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 2) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  437,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 136

2-(8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}окси)этанол



- 5 а) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-[2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси]-5,5-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 10 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2H-пирана способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  539,1 (M+H)<sup>+</sup>.

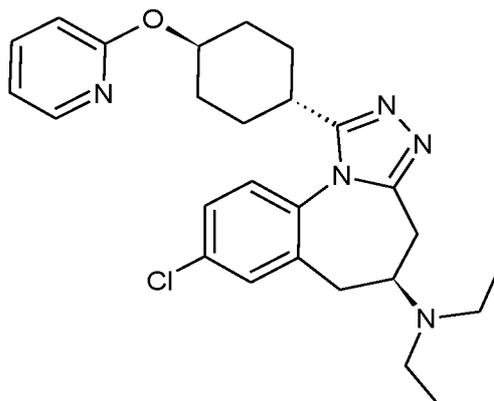
б) 2-(8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}окси)этанол

- 15 Смесь 146 мг (0,27 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-[2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этокси]-5,5-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Стадия а) Примера 136), 4 мл уксусной кислоты, 2 мл THF и 1 мл воды перемешивали при 45°C в течение 20 часов, затем разбавили водой. Полученную смесь подщелочили насыщенным раствором

NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 118 мг (96%) титульного соединения. МС (ИЭР) m/z 455,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 137

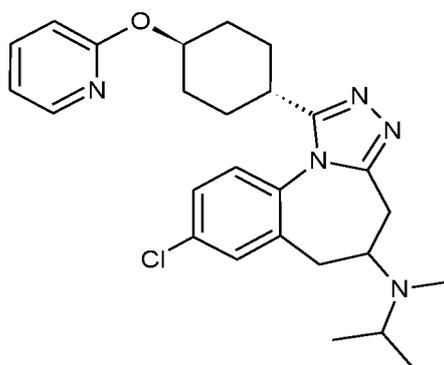
- 5 (5S)-8-хлор-N,N-диэтил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин



- 10 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и ацетальдегида способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР) m/z 466,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 138

- 8-хлор-N-метил-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин



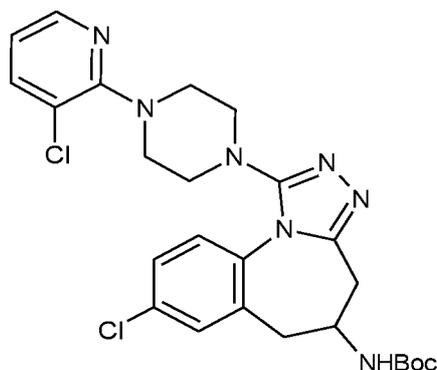
15

Смесь 110 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амина (Пример 24), 15 мл метанола, 182 мкл 37%-ного раствора формальдегида в воде и 28 мкл уксусной кислоты охладили до 5°C и к реакционной смеси добавили 169 мг

(0,8 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия с такой скоростью, чтобы температура внутри реактора оставалась ниже 5°C. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем сконцентрировали. Остаток растворили в воде и pH довели до 8 посредством добавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, затем смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 107 г (94%) титульного соединения. МС (ИЭР) m/z 466,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 139

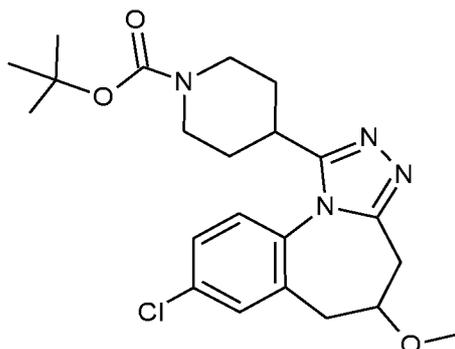
10 трет-бутил {8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}карбамат



Титульное соединение получили из трет-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил)карбамата (Интермедиат 94) и 1-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазина способом, описанным в Примере 94. МС (ИЭР) m/z 530,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 140

трет-бутил 4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

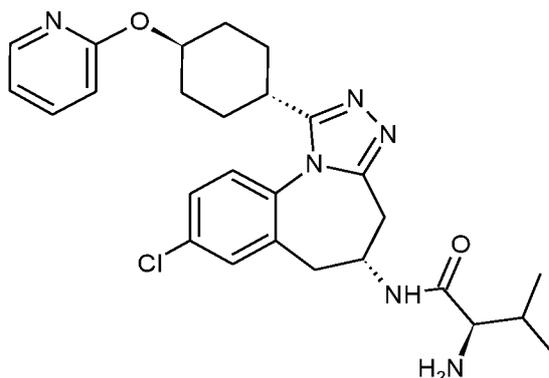


Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и *tert*-бутил-4-(гидразинилкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  433,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5

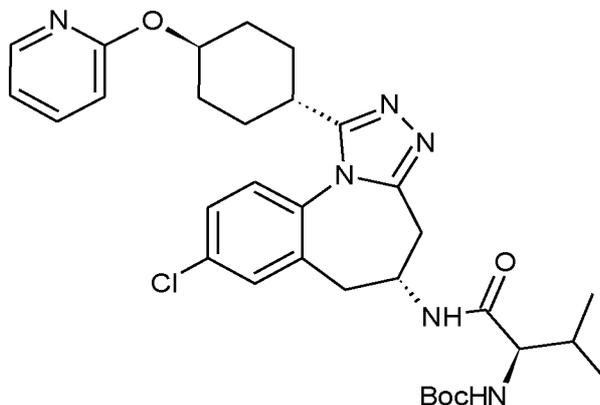
Пример 141

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*D*-валинамид



а) *tert*-бутил-[(2*R*)-1-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

10



Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и циклобутанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

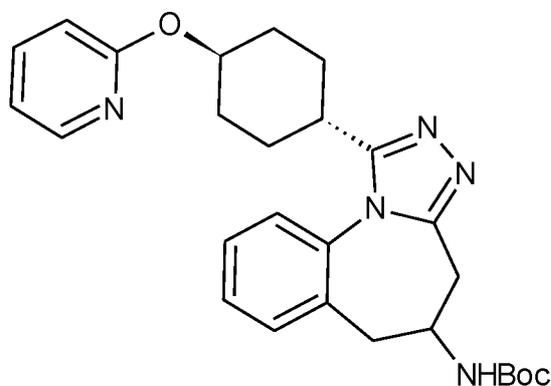
15

b) *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*D*-валинамид

Титульное соединение получили из *трет*-бутил-[(2*R*)-1-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-  
5 а][1]бензазепин-5-ил}амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (Стадия а) Примера 141) способом, описанным в Примере 6.  $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 142

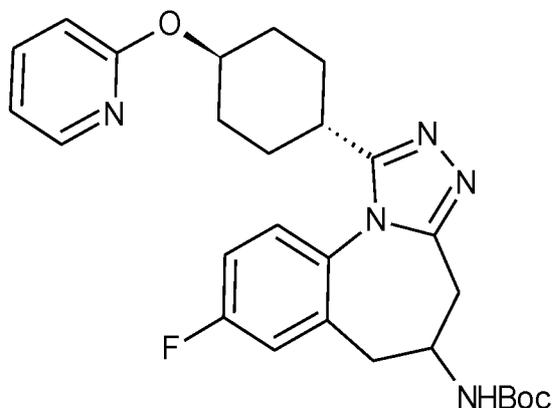
10 *трет*-бутил {1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамат



Смесь 552 мг (1,8 ммоль) *трет*-бутил-[2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 105), 27 мл 1,4-диоксана, 464 мг (1,97 ммоль) *транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексанкарбогидразида (WO 2010/060836  
15 (03.06.2010) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) и 10 мкл концентрированной соляной кислоты кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 6,5 часов, затем сконцентрировали. Остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=95:5 в качестве элюента с получением 567 мг (66%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  476,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 143

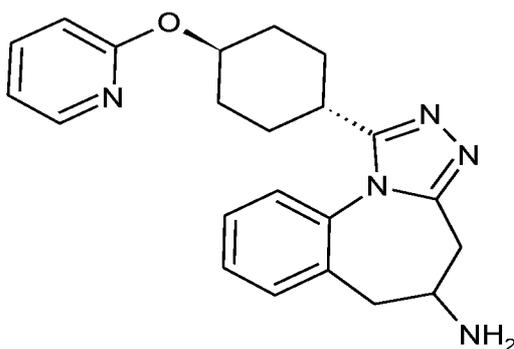
трет-бутил {8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамат



- 5 Титульное соединение получили из трет-бутил-[7-фтор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Стадия g) получения Интермедиата 106) способом, описанным в Примере 142. МС (ИЭР)  $m/z$  494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 144

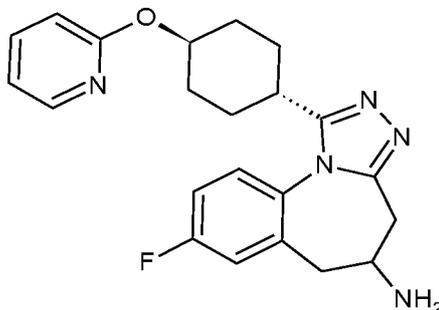
- 10 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из трет-бутил {1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 142) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  376,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 145

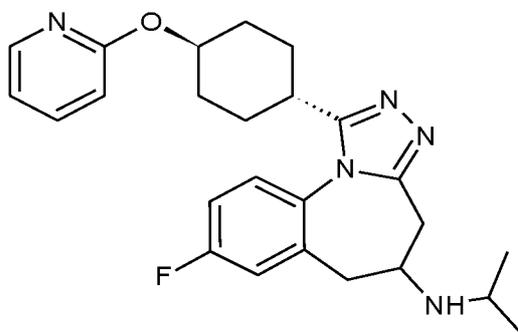
8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 5 Титульное соединение получили из *трет*-бутил {8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата (Пример 143) способом, описанным в Примере 6. МС (ИЭР)  $m/z$  394,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 146

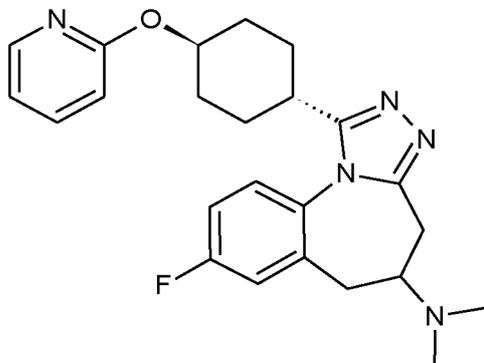
- 10 8-фтор-N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из 8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 145) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  436,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 147

8-фтор-*N,N*-диметил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

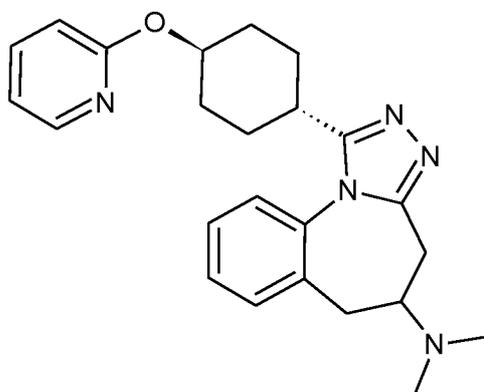


- 5 Титульное соединение получили из 8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 145) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  436,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 148

*N,N*-диметил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

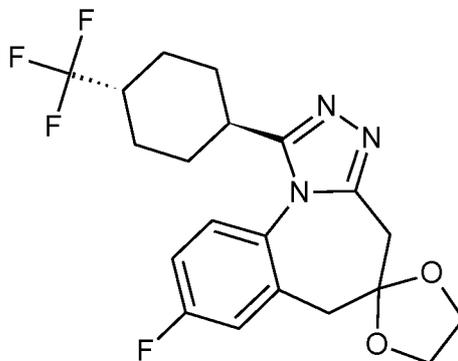
10



- Титульное соединение получили из 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 144) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  404,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 149

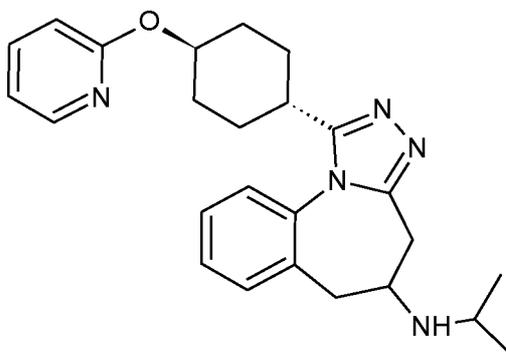
8'-фтор-1'-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульное соединение получили из 7-фтор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-(3H)-она (Интермедиат 92) и транс-4-(трифтормети)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 55) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР)  $m/z$  404,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 150

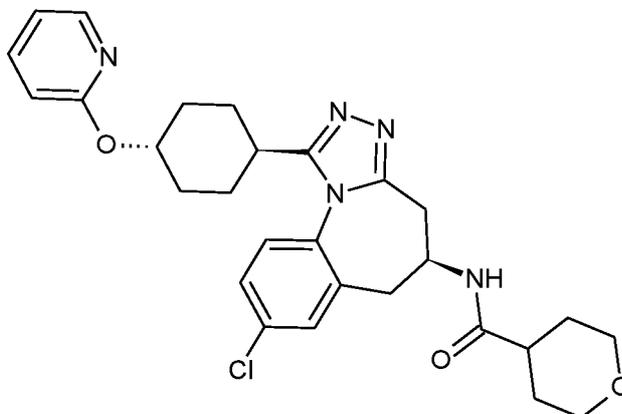
- 10 N-(пропан-2-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 144) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 151

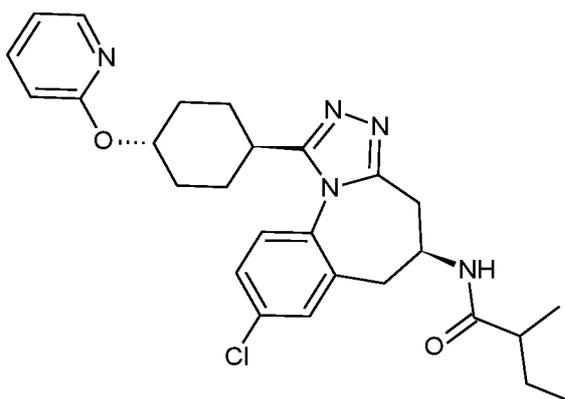
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксаимид



- 5 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  522,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 152

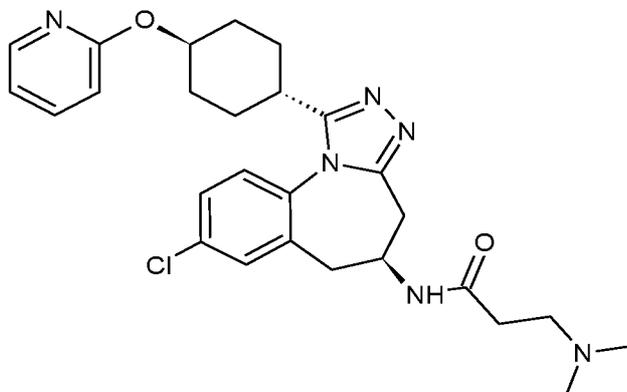
- 10 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилбутанаимид



- 15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 2-метилмасляной кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10. МС (ИЭР)  $m/z$  494,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 153

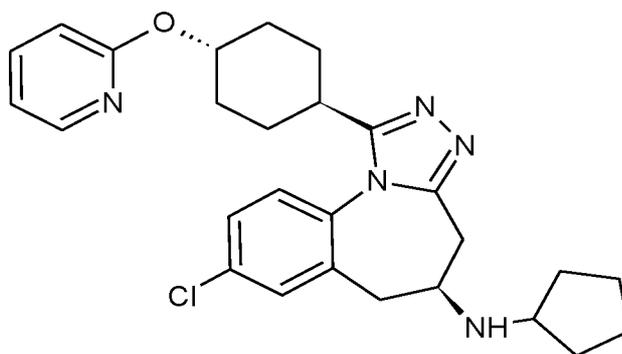
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметил-β-аланинамид



- 5 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 3-(диметиламино)пропановой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  509,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 154

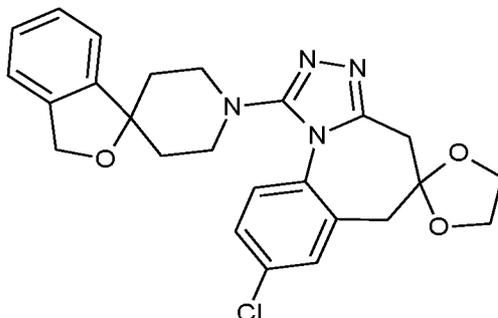
- 10 (5*S*)-8-хлор-*N*-циклопентил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и циклопентанона способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  478,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 155

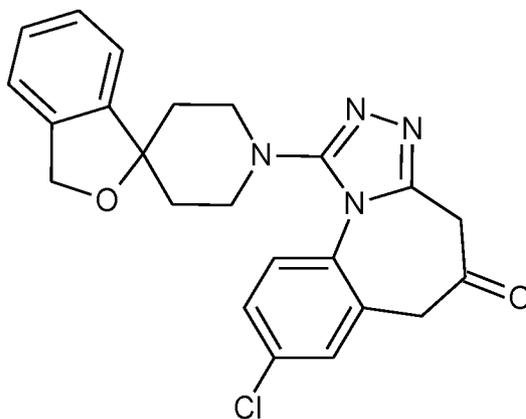
8'-хлор-1'-(1*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульное соединение получили из 1'-бром-8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Интермедиат 95) и 3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидина] (Combi-Blocks) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  465,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 156

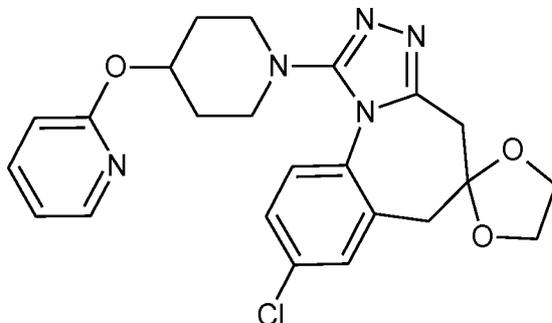
- 10 8-хлор-1-(1*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6*H*)-он



- 15 Титульное соединение получили из 8'-хлор-1'-(1*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 155) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  421,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 157

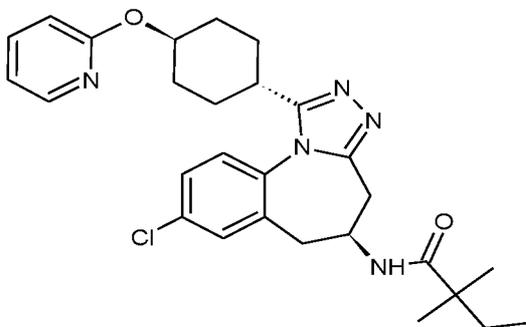
8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульное соединение получили из 1'-бром-8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Интермедиат 96) и 2-(пиперидин-4-илокси)пиридина способом, описанным в Примере 94. МС (ИЭР)  $m/z$  454,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 158

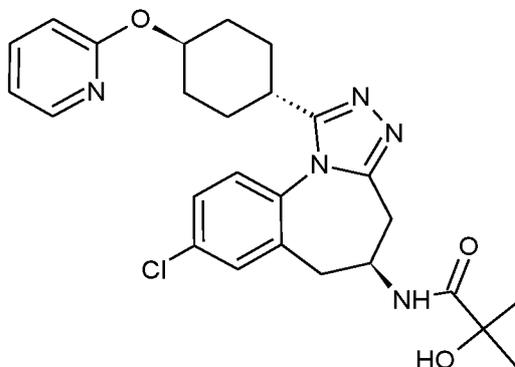
- 10 N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилбутанамид



- 15 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 2,2-диметилмасляной кислоты способом, описанным для стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  508,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 159

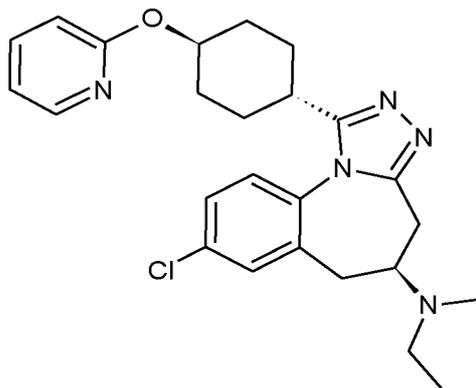
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидрокси-2-метилпропанамид



- 5 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты способом, описанным для стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  496,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 160

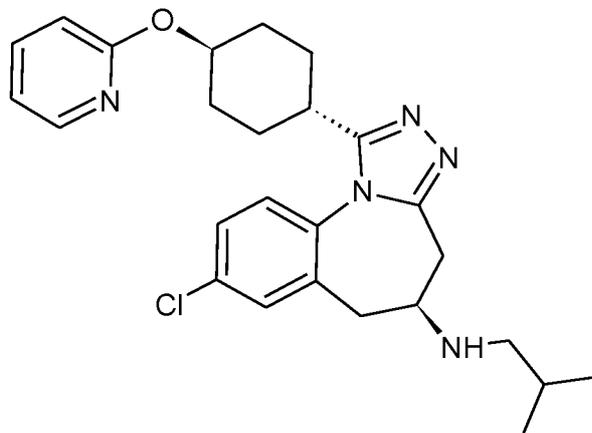
- 10 (5*S*)-8-хлор-*N*-этил-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



- 15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 78) и ацетальдегида способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 161

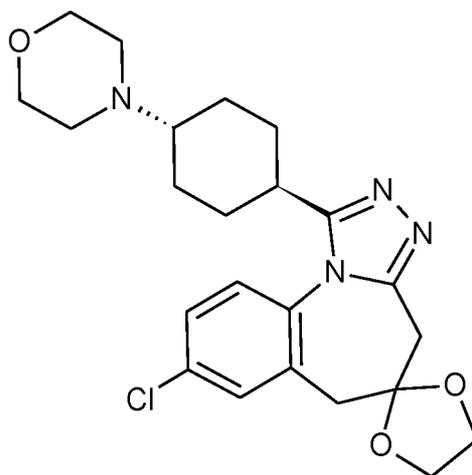
(5S)-8-хлор-N-(2-метилпропил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



- 5 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и изобутиральдегида способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) m/z 466,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 162

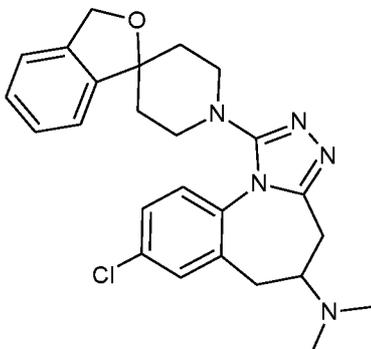
- 10 8'-хлор-1'-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин] гидрохлорид



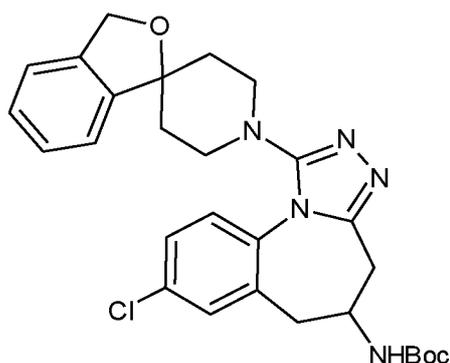
- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты гидразида (Интермедиат 81) способом, описанным в Примере 47. МС (ИЭР) m/z 445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 163

8-хлор-*N,N*-диметил-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

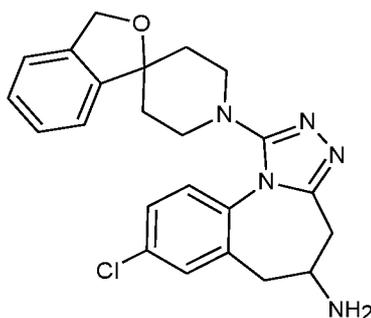


5 а) трет-бутил-[8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамат



Титульное соединение получили из *tert*-бутил-(1-бром-8-хлор-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)карбамата (Интермедиат 94) и 3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидина] (Combi-Blocks) способом, описанным в  
10 Примере 94. МС (ИЭР)  $m/z$  522,5 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



Титульное соединение получили из *трет*-бутил-[8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия а) Примера 163) способом, описанным в Примере 6, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

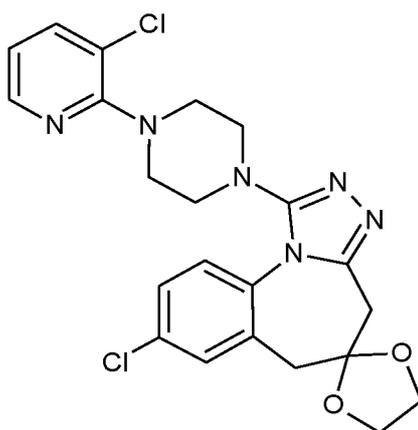
- 5      с) 8-хлор-*N,N*-диметил-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Стадия б) Примера 163) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  450,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

#### Пример 164

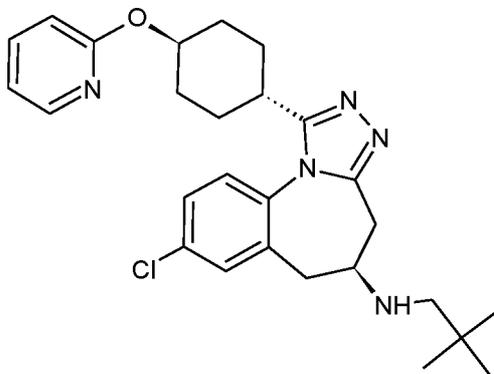
8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 15      Титульное соединение получили из 1'-бром-8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Интермедиат 96) и 1-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазина способом, описанным в Примере 94. МС (ИЭР)  $m/z$  473,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 165

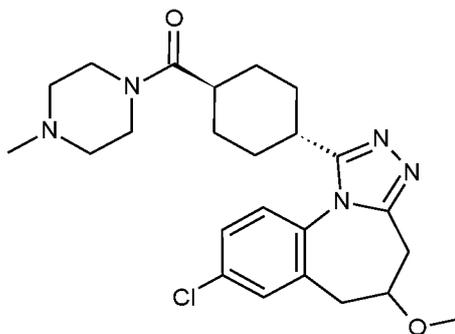
(5S)-8-хлор-N-(2,2-диметилпропил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин



- 5 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) и триметилацетальдегида способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) m/z 522,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 166

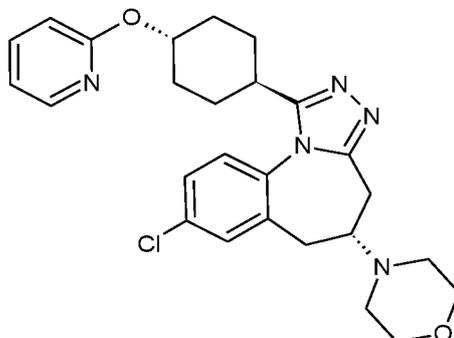
- 10 [транс-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-1-ил)циклогексил](4-метилпиперазин-1-ил)метанон



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и транс-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]циклогексанкарбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 107) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР) m/z 458,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 167

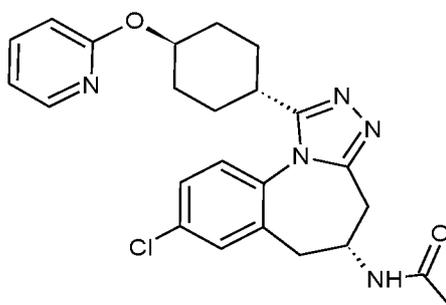
(5R)-8-хлор-5-(морфолин-4-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 5 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и бис(2-йодозетилового) эфира способом, описанным в Примере 117. МС (ИЭР)  $m/z$  480,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 168

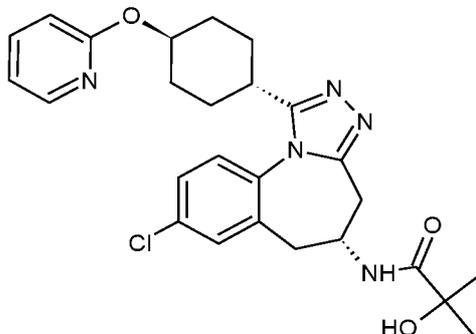
- 10 N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}ацетамид



- 15 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) способом, описанным в Примере 9. МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 169

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидрокси-2-метилпропанамид

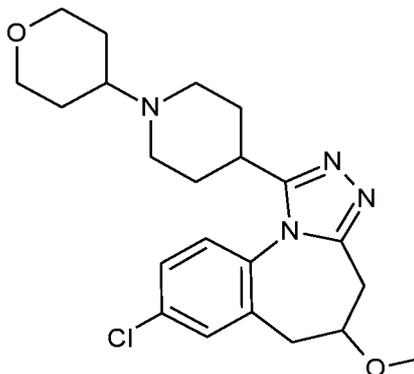


- 5 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10. МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  496,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10

## Пример 170

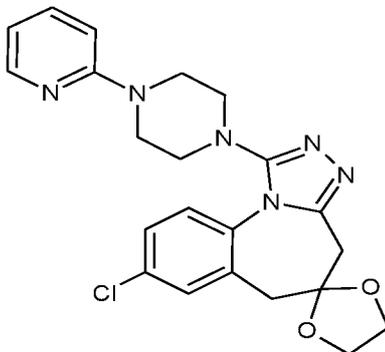
8-хлор-5-метокси-1-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-карбогидразида (Интермедиат 108) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  417,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 171

8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]

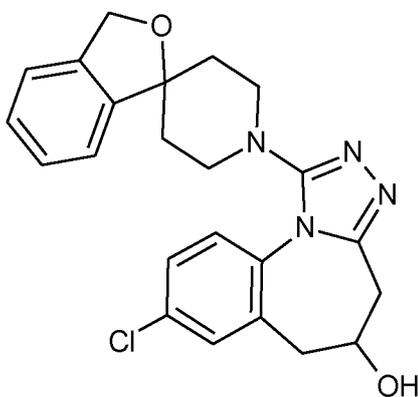


- 5 Титульное соединение получили из 1'-бром-8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина (Интермедиат 96) и 1-(пиридин-2-ил)пиперазина способом, описанным в Примере 94. МС (ИЭР)  $m/z$  439,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 172

8-хлор-1-(1'H,3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

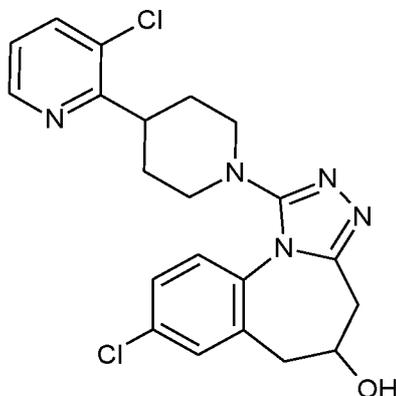
10



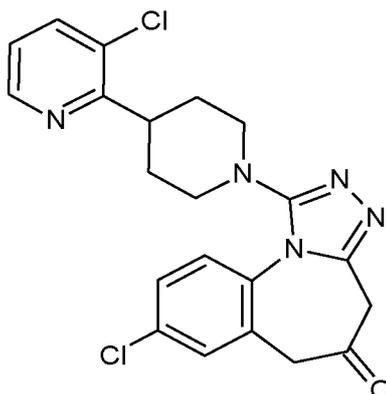
Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(1'H,3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 156) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  423,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 173

8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол



5 а) 8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5(6H)-он



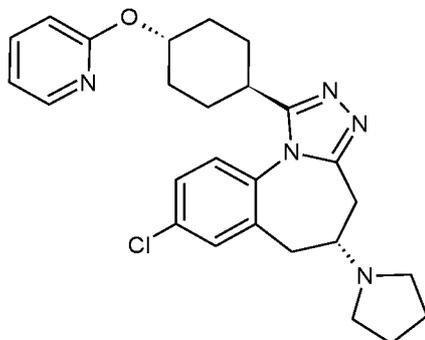
Титульное соединение получили из 8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 164) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР) m/z 429,0 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Стадия а) Примера 173) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР) m/z 431,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 174

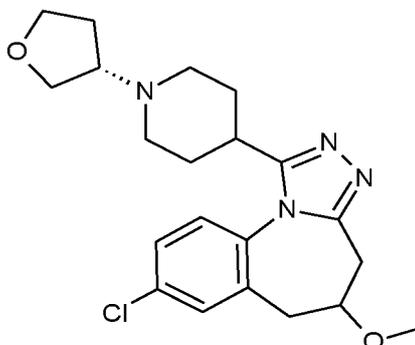
(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 5 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и 1,4-дибромбутана способом, описанным в Примере 117. МС (ИЭР) m/z 464,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 175

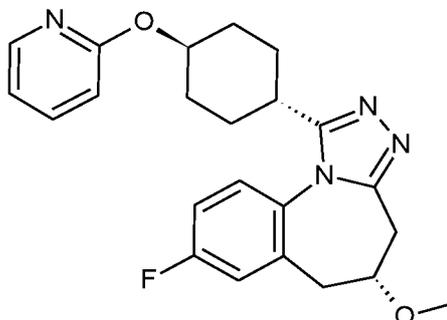
- 10 8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 109) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР) m/z 403,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 176

(5R)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

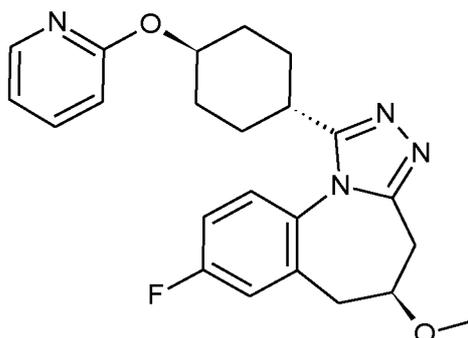


5

и

## Пример 177

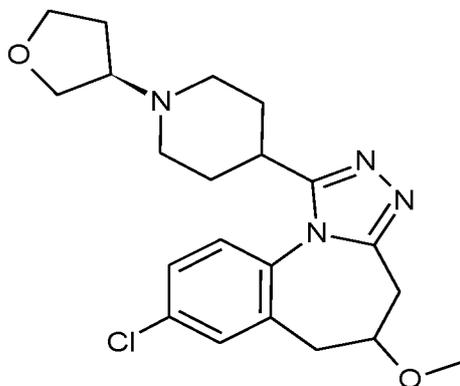
(5S)-8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



- 10 Титульные соединения получили из рацемата 8-фтор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин (Пример 134) посредством хиральной препаративной ВЭЖХ (CHIRALPAK IG с препаративной 20 мкм стационарной фазой, 5x30 см; F = 50 мл/мин, элюент: трет-бутилметилловый эфир:дихлорметан:этанол = 92:3:5; изократическая, t=25°C).
- 15 Оптическое вращение первого элюированного соединения (T<sub>r</sub> 17,3 мин) было равно  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  (c=0,1;метанол); а оптическое вращение второго элюированного соединения (T<sub>r</sub> 21,7 мин) было равно  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$  (c=0,1;метанол). Абсолютную конфигурацию соединений не определяли.

## Пример 178

8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

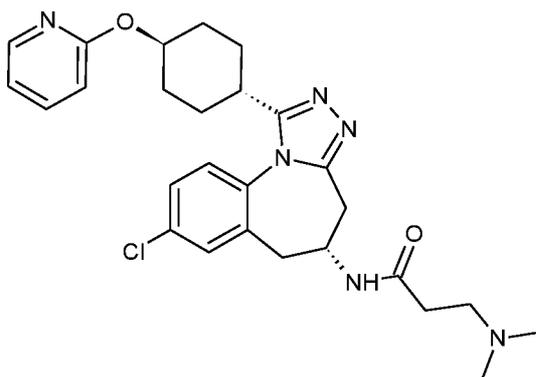


5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 110) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  403,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Пример 179

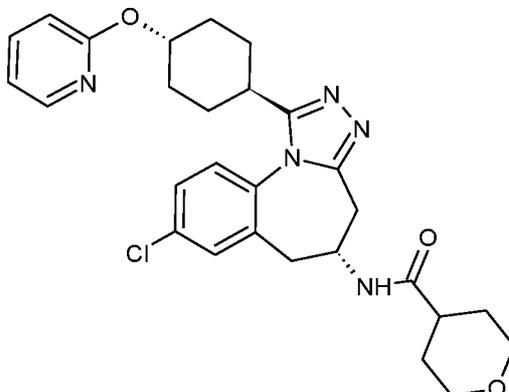
N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-N,N<sup>3</sup>-диметил-β-аланинамид



15 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 8) и 3-(диметиламино)пропановой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 110.  $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 180

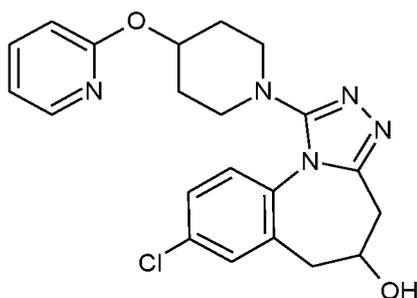
*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид



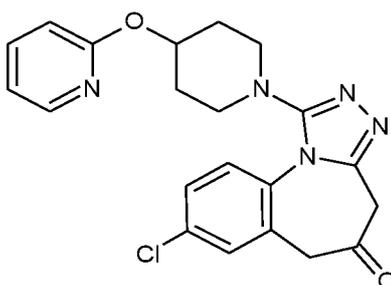
- 5 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  522,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 181

- 10 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ол



- а) 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-он



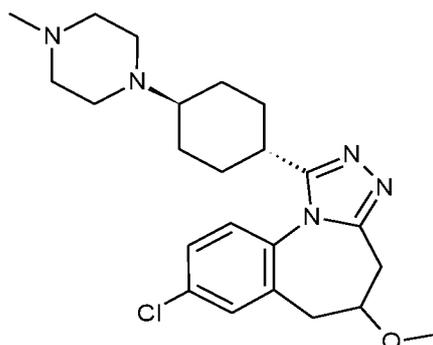
Титульное соединение получили из 8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 157) способом, описанным в Примере 48, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 b) 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ол

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6*H*)-она (Стадия а) Примера 181) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  412,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Пример 182

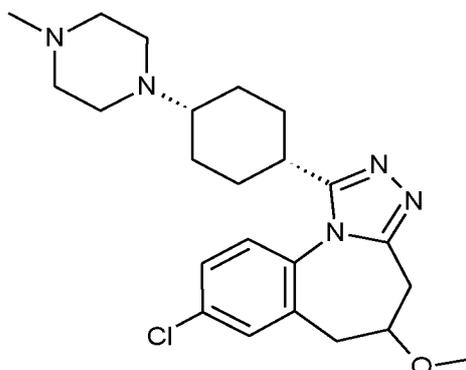
8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



и

15 Пример 183

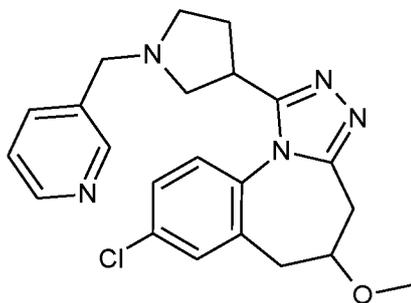
8-хлор-5-метокси-1-[цис-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



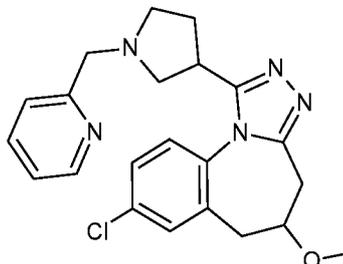
Титульные соединения получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и смеси *цис*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 113) и *транс*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 114) способом, описанным в Примере 108. *Цис*- и *транс*-изомеры разделили посредством препаративной ВЭЖХ (Lux Amylose со стационарной фазой 1,5 мкм; 150x21,2 мм; А = 22 мл/мин; элюент: А: вода + 0,1% TFA, В: ацетонитрил + 0,1% TFA, градиент: В% 10 → 90; t = 40°C). По результатам <sup>1</sup>Н-ЯМР спектроскопии первая фракция (время удержания: 6,6 минут) была 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепином (Пример 182), тогда как вторая фракция (время удержания: 8,6 минут) была 8-хлор-5-метокси-1-[*цис*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепином (Пример 183). МС (ИЭР) m/z 430,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 184

15 8-хлор-5-метокси-1-[1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



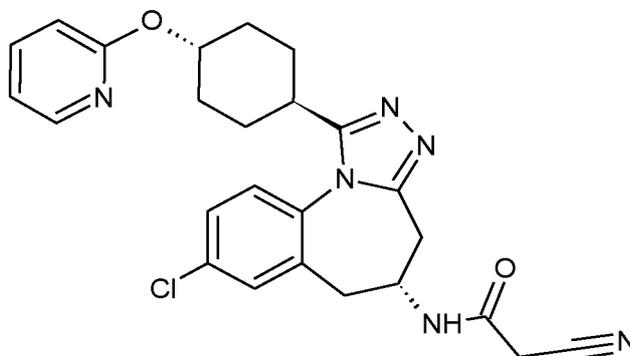
20 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 115) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР) m/z 410,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 1858-хлор-5-метокси-1-[1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидрида (Стадия b) получения Интермедиата 116) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  410,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 186

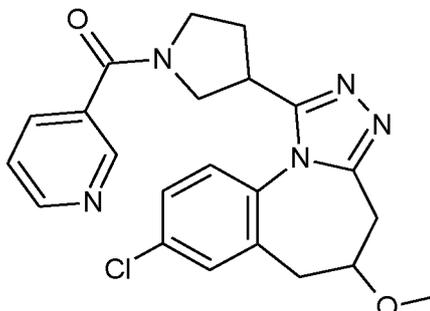
- 10 N-{(5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2-цианоацетамид



- 15 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и цианоуксусной кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  477,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 187

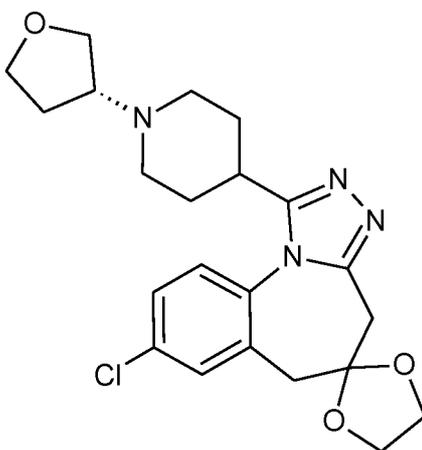
[3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)пирролидин-1-ил](пиридин-3-ил)метанон



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-(пиридин-3-илкарбонил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 117) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  424,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 188

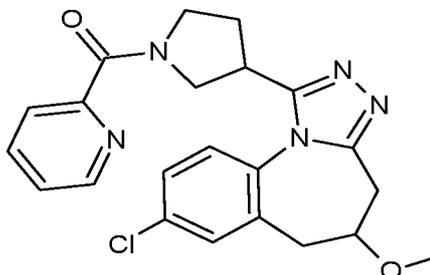
- 10 8'-хлор-1'-{1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и 1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 110) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  431,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 189

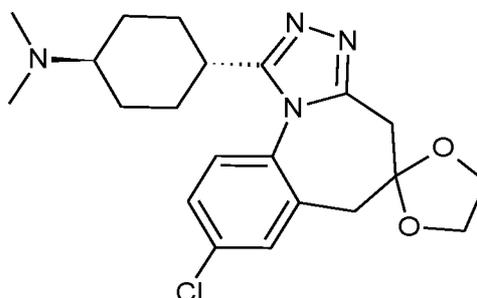
[3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-1-ил)пирролидин-1-ил](пиридин-2-ил)метанон



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 1-(пиридин-2-илкарбонил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия d) получения Интермедиата 118) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  424,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 190

10 транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин]-1'-ил)-N,N-диметилциклогексанамин

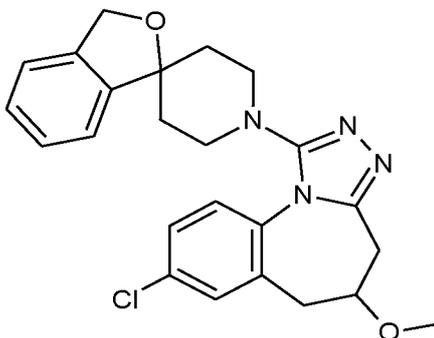


- В атмосфере аргона к смеси 100 мг (0,69 ммоль) 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53), 10 мл дихлорметана и  
 15 218 мг (1,58 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> добавили 117 мг (0,788 ммоль) триметилоксония тетрафторбората. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем профильтровали. Фильтрат сконцентрировали и остаток растворили в 20 мл ацетонитрила. Добавили 39 мкл (0,51 ммоль) трифторуксусной кислоты и 87,6 мг (0,47 ммоль) транс-4-(диметиламино)циклогексанкарбоновой  
 20 кислоты гидразида (Интермедиат 80) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. После концентрирования остаток растворили в дихлорметане и промыли 5%-ным раствором HCl. Органическую фазу отбросили. pH кислой водной фазы довели до 8 посредством защелачивания насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и

экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы высушили над  $MgSO_4$ , профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол:раствор гидроксида аммония = 180:10:1 в качестве элюента и получили 56 мг (35%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  403,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 191

8-хлор-5-метокси-1-(1'H,3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин

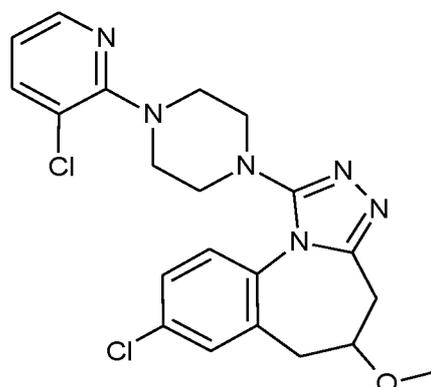


10 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(1'H,3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ола (Пример 172) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  437,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 192

8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин

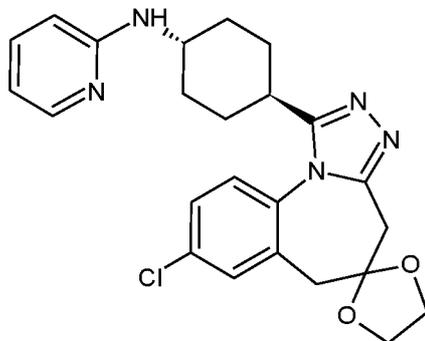
15



Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ола (Пример 173) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  445,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 193

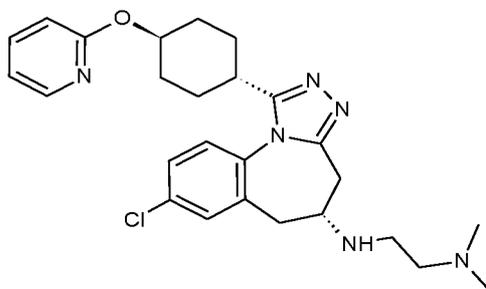
*N*-[*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил]пиридин-2-амин



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и *транс*-4-(пиридин-2-иламино)циклогексанкарбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 135) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  452,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 194

- 10 *N*'-[(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]-*N,N*-диметилэтан-1,2-диамин



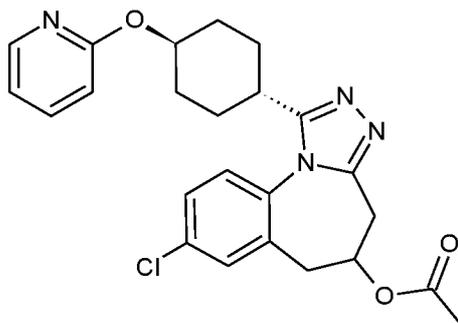
- Смесь 100 мг (0,24 ммоль) (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8), 15 мл этанола, 14 мкл (0,24 ммоль) уксусной кислоты, 30 мг (0,24 ммоль) 2-(диметиламино)ацетальдегида гидрохлорида и 46 мг (0,73 ммоль) цианоборогидрида натрия перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем сконцентрировали. Остаток растворили в насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси

дихлорметан:метанол:раствор гидроксида аммония = 95:5:0,1 в качестве элюента и получили 39 мг (33%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  481,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 195

8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ила ацетат

5

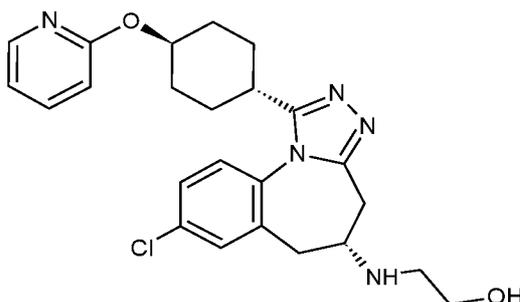


Смесь 100 мг (0,24 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55), 10 мл дихлорметана, 23 мкл (0,24 ммоль) уксусного ангидрида и 34 мкл (0,24 ммоль) ТЕА перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем добавили 23 мкл (0,24 ммоль) уксусного ангидрида и 34 мкл (0,24 ммоль) ТЕА и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение следующих 24 часов. Затем добавили 23 мкл (0,24 ммоль) уксусного ангидрида и 34 мкл (0,24 ммоль) ТЕА и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение следующих 24 часов. Смесь сконцентрировали и очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол:раствор гидроксида аммония = 9:1:0,1 в качестве элюента и получили 47 мг (43%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  453,2 (M+H)<sup>+</sup>.

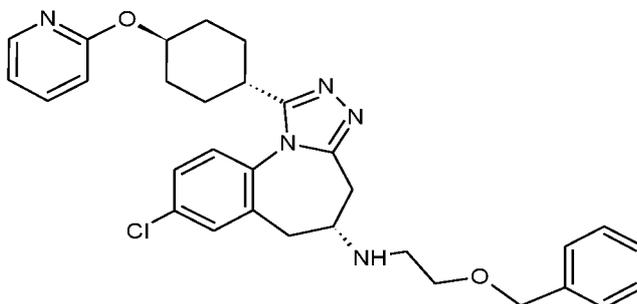
Пример 196

2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)этанол

20



а) (5R)-N-[2-(бензилокси)этил]-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



5 Титульное соединение получили из (5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 8) и бензилоксиацетальдегида способом, описанным в Примере 194. МС (ИЭР)  $m/z$  544,3 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 2-((5R)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил)амино)этанол

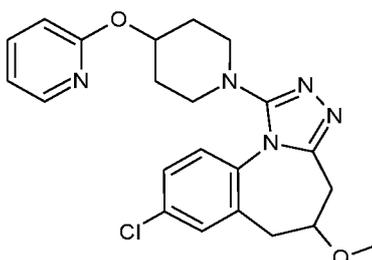
10 Смесь 144 мг (0,26 ммоль) (5R)-N-[2-(бензилокси)этил]-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Стадия а) Примера 196) и 30 мл 6N раствора HCl кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем охладили до комнатной температуры и довели pH смеси до 7 посредством добавления насыщенного раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

15 Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток кристаллизовали хлороформом с получением 53 мг (44%) титульного соединения. Маточный раствор очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол = 95:5 в качестве элюента и получили

20 59 мг (49%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  454,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 197

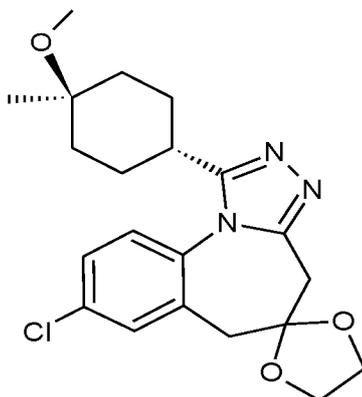
8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин



Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола (Пример 181) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  426,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 198

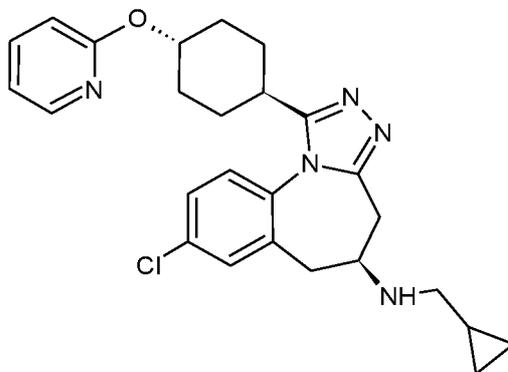
- 5 8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



- В атмосфере аргона к смеси 100 мг (0,39 ммоль) 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и 10 мл дихлорметана добавили 3 мкл (0,04 ммоль) трифторуксусной кислоты и 70 мг (0,47 ммоль) триметилксония тетрафторбората. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавили 147 мг (0,79 ммоль) смеси *цис*-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразида и *транс*-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразида (Интермедиат 119) в соотношении 21:79 и
- 15 реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 8 часов. После концентрирования остаток растворили в 20 мл 1,4-диоксана и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов, затем сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол: раствор гидроксида аммония = 180:10:1 в качестве элюента и
- 20 получили 82 мг (52%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  404,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 199

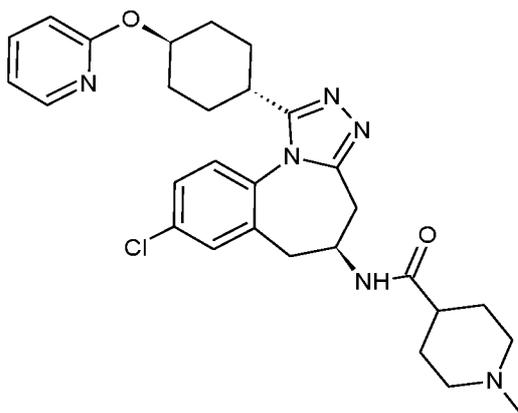
(5S)-8-хлор-N-(циклопропилметил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



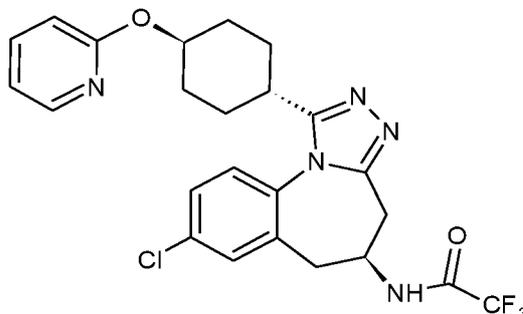
- 5 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и циклопропанкарбоксальдегида способом, описанным в Примере 24.  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  464,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 200

- 10 N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-1-метилпиперидин-4-карбоксамид



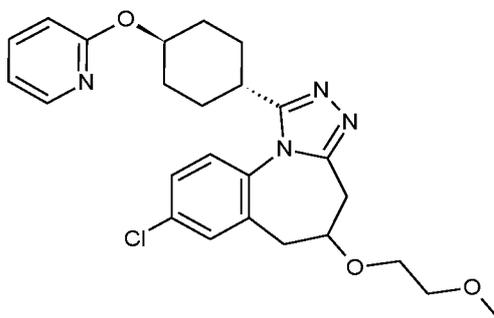
- 15 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  535,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 201*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2,2-трифторацетамид

5 Смесь 82 мг (0,2 ммоль) (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7), 5 мл дихлорметана, 73 мкл (0,4 ммоль) DIPEA и 55 мкл (0,4 ммоль) трифторуксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавили 73 мкл (0,4 ммоль) DIPEA и 55 мкл (0,4 ммоль)

10 трифторуксусного ангидрида и продолжили перемешивание в течение 3 часов. Смесь разбавили дихлорметаном, промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали с получением 100 мг (99%) титульного соединения.  $[\alpha]_D^{20} = -13^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) *m/z* 506,2 (M+H)<sup>+</sup>.

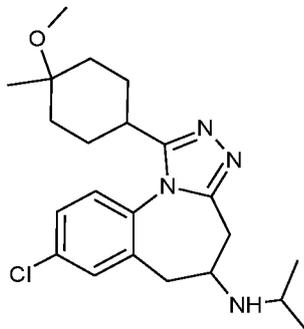
15

Пример 2028-хлор-5-(2-метоксиэтокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

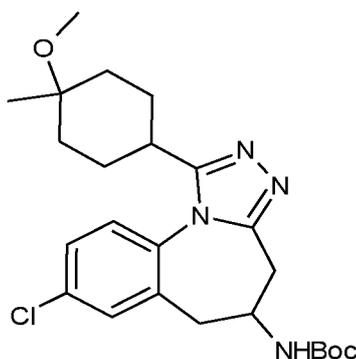
20 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и 2-бромэтилметилового эфира способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР) *m/z* 469,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 203

8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-N-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

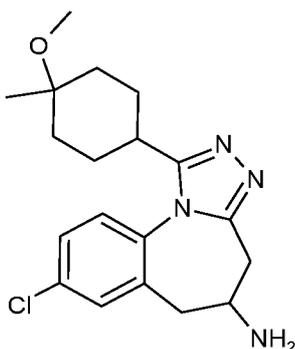


5 а) Трет-бутил-[8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат



Титульное соединение получили из *трет*-бутил-(7-хлор-2-тиоксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 4) и смеси *цис*-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразида и *транс*-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразида (Интермедиат 119) в соотношении 21:79 способом, описанным в Примере 1. МС (ИЭР)  $m/z$  461,4 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



Титульное соединение получили из *tert*-бутил-[8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия а) Примера 203) способом, описанным в Примере 2, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

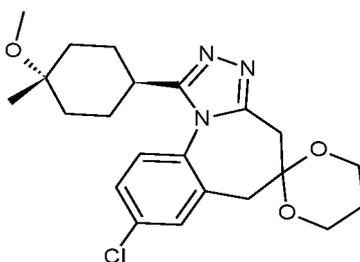
5            с) 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Стадия б) Примера 203) способом, описанным в Примере 2, это была смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 8:92. МС (ИЭР) *m/z* 403,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 204

8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]

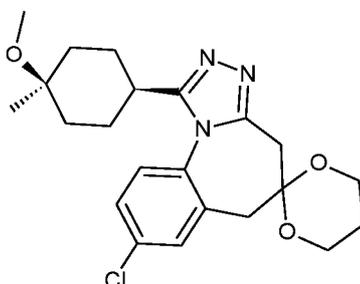


15

и

Пример 205

8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



20

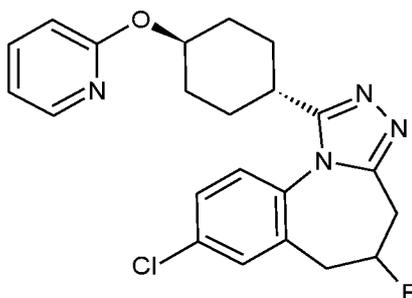
Титульные соединения получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 98) и смеси в соотношении 21:79 *цис*-4-метокси-4-метилциклогексанкарбогидразида и *транс*-4-метокси-4-

метилциклогексанкарбогидразида (Интермедиат 119) способом, описанным в Примере 198. *Цис*- и *транс*-изомеры разделили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:этанол:раствор гидроксида аммония = 180:10:1 в качестве элюента. По результатам <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии первой фракцией был 8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин] (Пример 204), тогда как второй фракцией был 8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин] (Пример 205). МС (ИЭР) *m/z* 418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

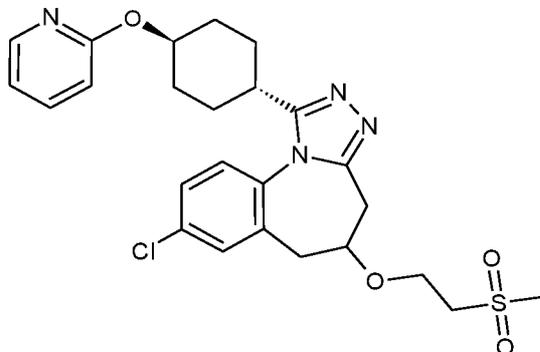
10

Пример 206

8-хлор-5-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин



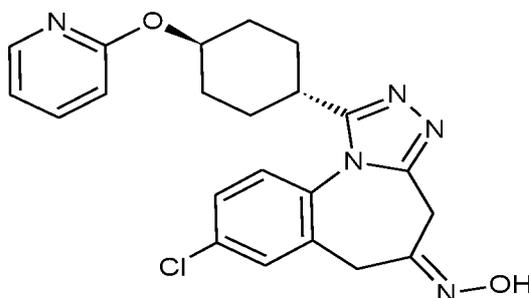
В атмосфере аргона перемешиваемый раствор 170 мг (0,41 ммоль) 8-хлор-1-  
15 [ *транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-  
а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) в 10 мл дихлорметана охладили до -78°C и  
добавили раствор 147 мг (0,91 ммоль) (диэтиламино)серы трифторида в 5 мл  
дихлорметана. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры  
в течение 5 часов, затем разбавили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, разделили  
20 фазы и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические  
фазы высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток  
очистили посредством обратнофазной колоночной флэш-хроматографии с  
использованием смеси ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% TFA = 35:65 в  
качестве элюента и получили 15 мг (9%) титульного соединения. МС (ИЭР) *m/z*  
25 413,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2078-хлор-5-[2-(метилсульфонил)этокси]-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

- 5 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и 1-бром-2-(метилсульфонил)этана способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  517,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 208

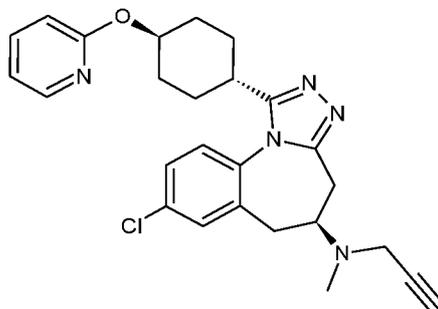
- 10 8-хлор-N-гидрокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-имин



- Смесь 100 мг (0,245 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она (Пример 54), 5 мл пиридина, 5 мл метанола и 17 мг (0,245 ммоль) гидроксиламина гидрохлорида кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем сконцентрировали. Осаток растворили в дихлорметана, промыли 5%-ным раствором лимонной кислоты и водой, органические фазы высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством обратнофазной колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол:раствор гидроксида аммония = 180:10:1 в качестве элюента и получили 34 мг (33%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  424,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 209

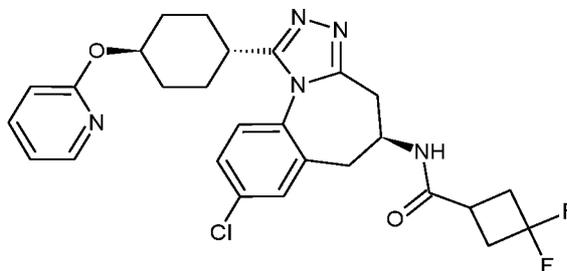
(5S)-8-хлор-N-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин



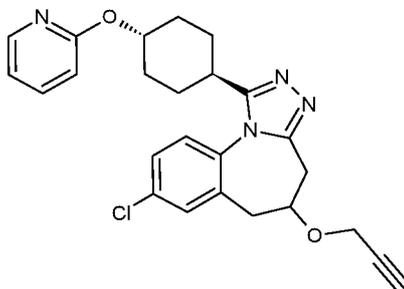
- 5 Смесь 43 мг (0,1 ммоль) 5S)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин (Пример 78), 5 мл ацетона, 20 мкл (0,13 ммоль) 80%-ного раствора пропанилбромид в толуоле и 42 мг (0,13 ммоль) карбоната цезия перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавили 20 мкл (0,13 ммоль)
- 10 80%-ного раствора пропанилбромид в толуоле и 42 мг (0,13 ммоль) карбоната цезия и продолжили перемешивание в течение следующих 20 часов. Реакционную смесь профильтровали, фильтрат сконцентрировали и остаток очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:этанол = 9:1 в качестве элюента с получением 30 мг (64%) титульного
- 15 соединения.  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) m/z 462,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 210

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-ил}-3,3-дифторциклобутанкарбоксамид



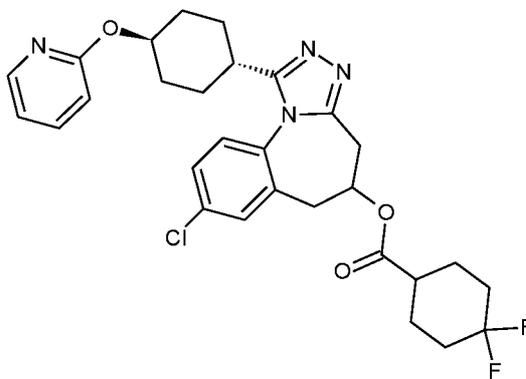
- 20 Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин-5-амин (Пример 7) и 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) m/z 528,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2118-хлор-5-(проп-2-ин-1-илокси)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

- 5 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и 80%-ного раствора пропанилбромида в толуоле способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  449,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 212

- 10 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил 4,4-дифторциклогексана карбоксилат

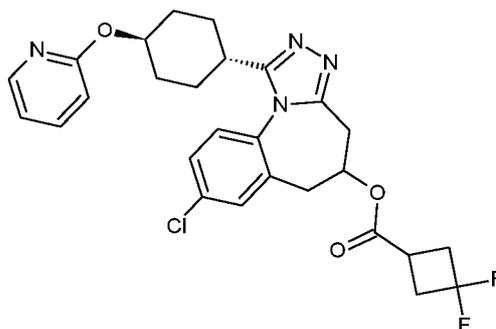


- В атмосфере аргона смесь 80 мг (0,19 ммоль) 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55), 15 мл дихлорметана, 35 мг (0,21 ммоль) 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты, 44 мг (0,21 ммоль) *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида и 2,4 мг (0,02 ммоль) 4-(диметиламино)пиридина перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После завершения реакции смесь разбавили водой, 10%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub> и дихлорметаном. Фазы разделили, органическую фазу высушили над MgSO<sub>4</sub>, профильтровали и сконцентрировали. Остаток очистили посредством колоночной флэш-

хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол = 95:5 в качестве элюента и получили 66 мг (61%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  557,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 213

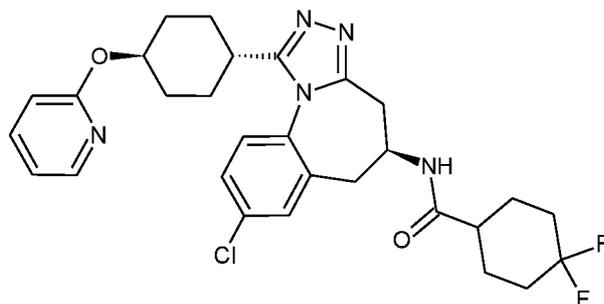
8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
5 [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил 3,3-дифторциклобутана карбоксилат



Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты способом, описанным в  
10 Примере 212. МС (ИЭР)  $m/z$  529,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Пример 214

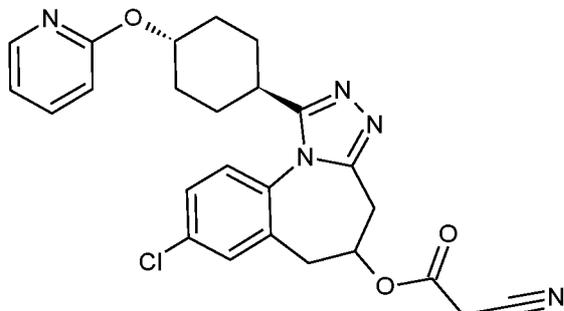
*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-4,4-дифторциклогексана карбоксамид



15 Титульное соединение получили из (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 7) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 215

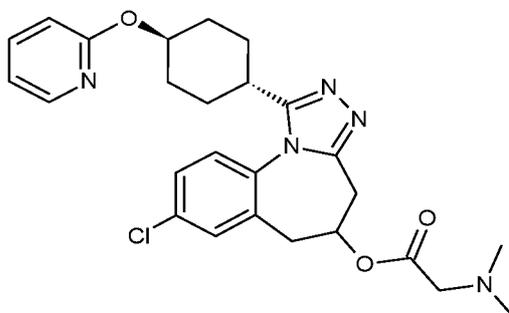
8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил цианоацетат



- 5 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и цианоуксусной кислоты способом, описанным в Примере 212. МС (ИЭР)  $m/z$  478,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 216

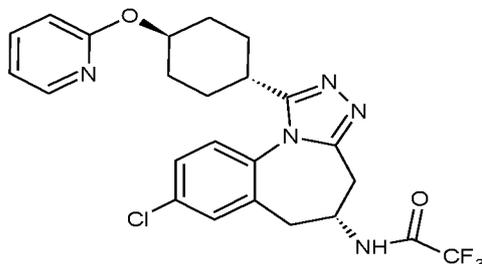
- 10 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил N,N-диметилглицинат



- 15 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола (Пример 55) и N,N-диметилглицина способом, описанным в Примере 212. МС (ИЭР)  $m/z$  496,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 217

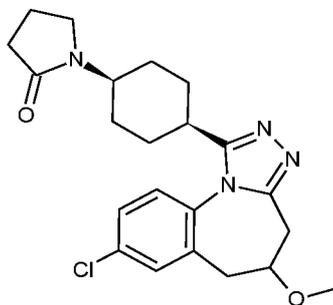
*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2,2-трифторацетамид



- 5 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) способом, описанным в Примере 201.  $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$  ( $c=0,1$ ; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  506,1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 218

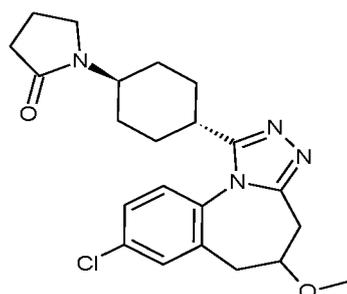
- 10 1-[*цис*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил]пирролидин-2-он



и

## Пример 219

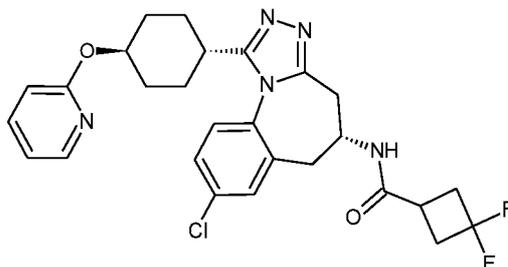
- 15 1-[*транс*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил]пирролидин-2-он



Титульные соединения получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и 4-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексанкарбогидазида (Интермедиат 120) способом, описанным в Примере 108. *Цис*- и *транс*-изомеры разделили посредством препаративной ВЭЖХ (Kinetex EVO C18 со стационарной фазой 5 мкм; 150x21,2 мм; F = 20 мл/мин; элюент: А: вода+0,1% TFA, В: ацетонитрил+0,1% TFA, градиент: В% 0,6 → 35; t=40°C). По результатам <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопии первая фракция (время удержания: 18,5 минут) была 1-[*цис*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)циклогексил]пирролидин-2-оном (Пример 218), тогда как вторая фракция (время удержания: 19,2 минут) была 1-[*транс*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)циклогексил]пирролидин-2-оном (Пример 219). МС (ИЭР) m/z 415,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 220

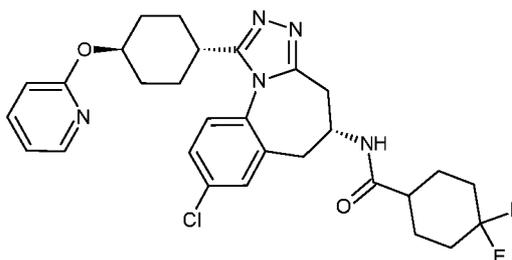
*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-3,3-дифторциклобутана карбоксамид



Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР) m/z 528,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Пример 221

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-4,4-дифторциклогексана карбоксамид

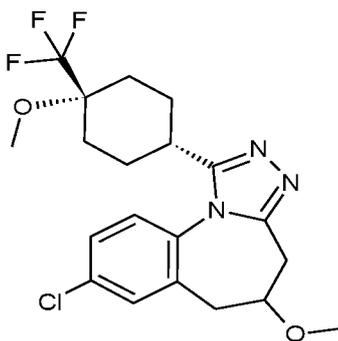


Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Пример 8) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  556,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Пример 222

8-хлор-5-метокси-1-[*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

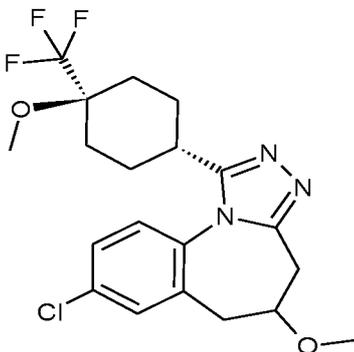


Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и *цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 123) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  430,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 223

8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

15

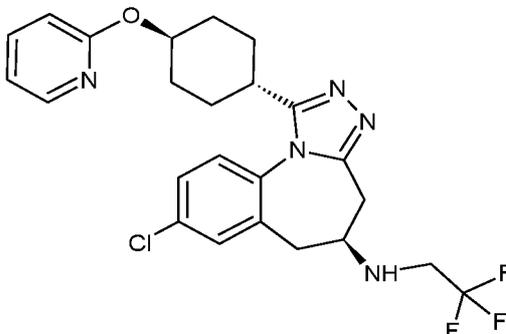


Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и *транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 124) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  430,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Пример 224

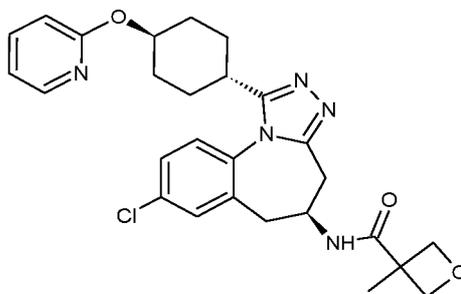
(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



5 Смесь 82 мг (0,2 ммоль) (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Пример 7), 10 мл дихлорметана, 190 мкл (1,32 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната и 230 мкл (1,32 ммоль) DIPEA перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавили 190  
10 мкл (1,32 ммоль) 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната и 230 мкл (1,32 ммоль) DIPEA и продолжили перемешивание при 40°C в течение 90 часов. Реакционную смесь сконцентрировали и к остатку добавили воду. Выпавший в осадок твердый материал отфильтровали, промыли водой и очистили посредством хроматографии на колонке с использованием смеси дихлорметан:метанол=9:1 в  
15 качестве элюента с получением 8 мг (8%) титульного соединения. МС (ИЭР)  $m/z$  492,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

## Пример 225

N-{(5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-3-метилоксетан-3-карбоксамид



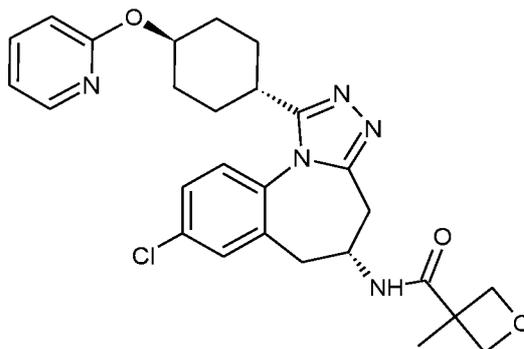
20

Титульное соединение получили из (5S)-8-хлор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

(Пример 7) и 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  508,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 226

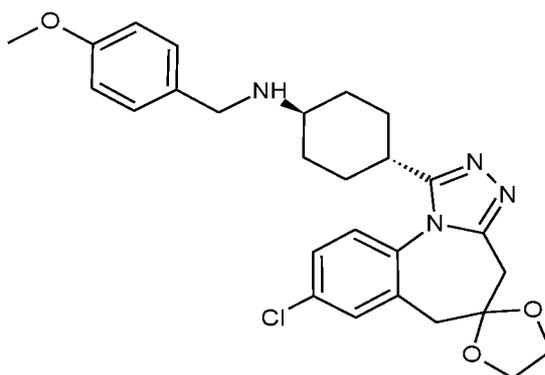
*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-3-метилоксетан-3-карбоксамид



Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты способом, описанным для Стадии а) Примера 10.  $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$  (с=0,1; метанол); МС (ИЭР)  $m/z$  508,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 227

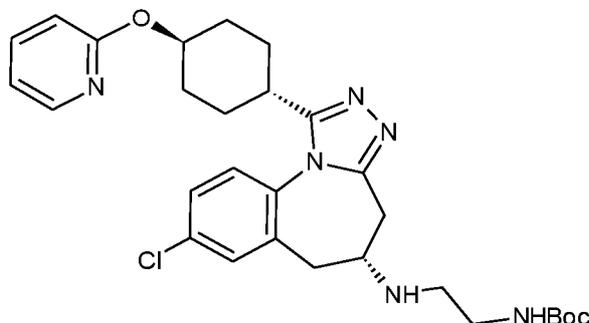
*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-*N*-(4-метоксибензил)циклогексанамин



Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и *транс*-4-[(4-метоксибензил)амино]циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 125) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  495,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 228

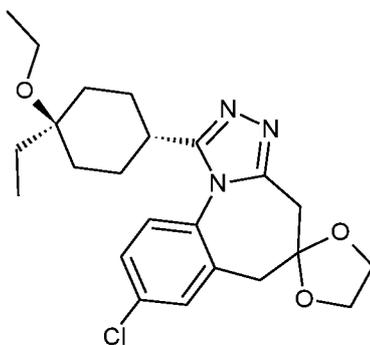
*трет*-бутил [2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)этил]карбамат



- 5 Титульное соединение получили из (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Пример 8) и *трет*-бутил-(2-оксоэтил)карбамата способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  432,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 229

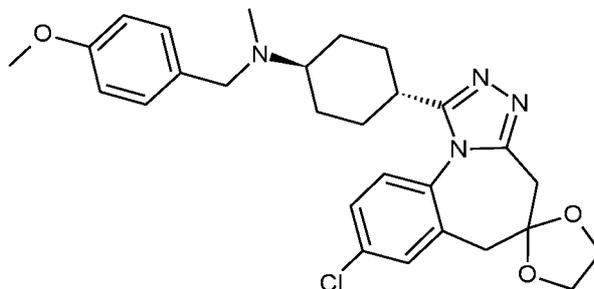
- 10 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и *транс*-4-этокси-4-этилциклогексан-карбогидразида (Стадия с) получения Интермедиата 126) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  432,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

## Пример 230

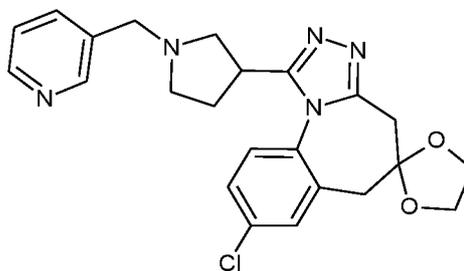
транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-N-(4-метоксибензил)-N-метилциклогексанамин



- 5 Титульное соединение получили из транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-N-(4-метоксибензил)циклогексанамина (Пример 227) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  509,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 231

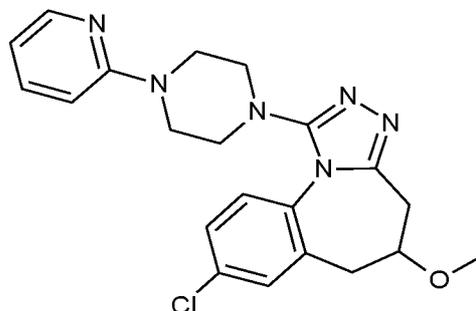
- 10 8'-хлор-1'-[1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



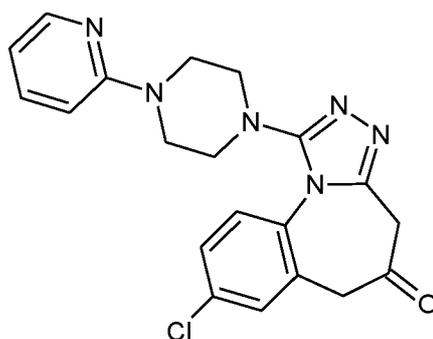
- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и 1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 115) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  438,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 232

8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

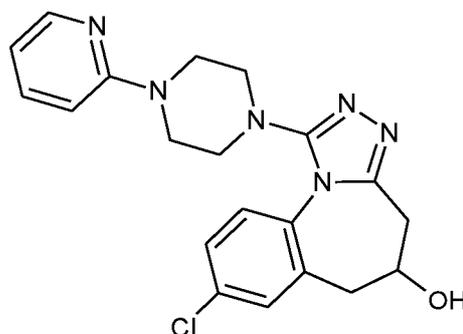


5 а) 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4H-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-он



10 Титульное соединение получили из 8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина] (Пример 171) способом, описанным в Примере 48. МС (ИЭР)  $m/z$  395,1 (M+H)<sup>+</sup>.

б) 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-ол



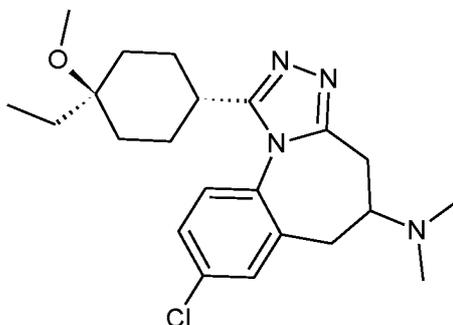
Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4*H*-1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она (Стадия а) Примера 232) способом, описанным в Примере 49. МС (ИЭР)  $m/z$  397,2 (M+H)<sup>+</sup>.

5 с) 8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

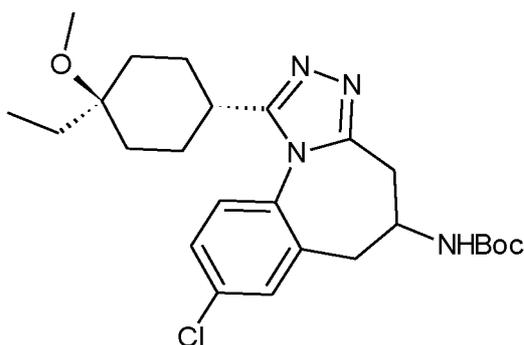
Титульное соединение получили из 8-хлор-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она (Стадия б) Примера 232) способом, описанным в Примере 50. МС (ИЭР)  $m/z$  411,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 233

10 8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



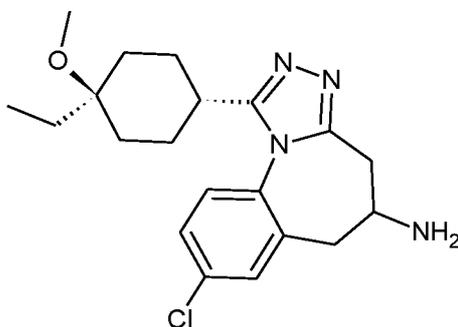
а) *трет*-бутил-[8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамат



15

Титульное соединение получили из *трет*-бутил[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 5) и 4-этил-4-метоксициклогексан-карбогидразида (Стадия б) получения Интермедиата 127 способом, описанным в Способе В Примера 5. МС (ИЭР)  $m/z$  475,3 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



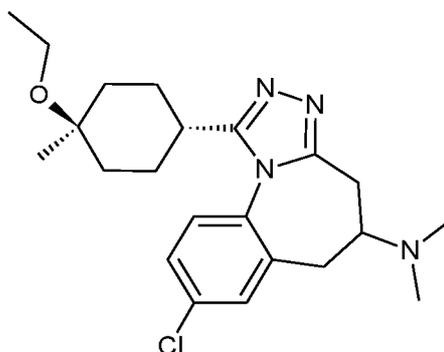
5 Титульное соединение получили из *трет*-бутил-[8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия а) Примера 233) способом, описанным в Примере 2. МС (ИЭР)  $m/z$  375,1 (M+H)<sup>+</sup>.

с) 8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

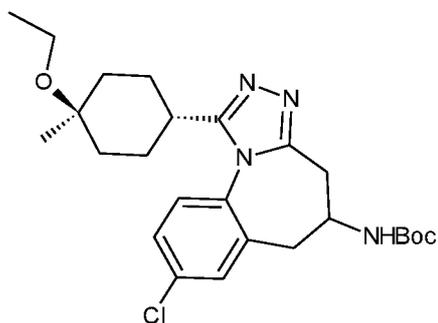
10 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин (Стадия b) Примера 233) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  403,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 234

15 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-метилциклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

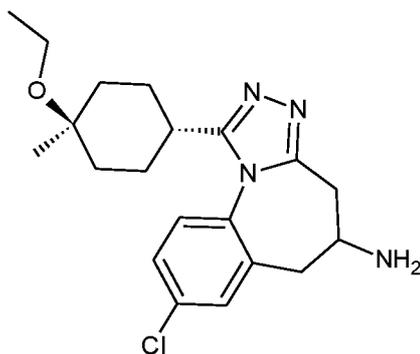


a) трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат



5 Титульное соединение получили из трет-бутил[7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3H-1-бензазепин-4-ил]карбамата (Интермедиат 5) и транс-4-этокси-4-метилциклогексанкарбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 128) способом описанным в Способе В Примере 5. МС (ИЭР)  $m/z$  475,3 (M+H)<sup>+</sup>.

b) 8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



10

Титульное соединение получили из трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия a) Примера 234) способом, описанным в Примере 2. МС (ИЭР)  $m/z$  375,2 (M+H)<sup>+</sup>.

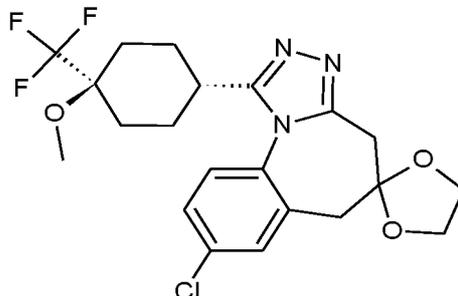
15 c) 8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-метилциклогексил)-N,N-диметил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-метилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин (Стадия b) примера 234) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  403,3 (M+H)<sup>+</sup>.

20

Пример 235

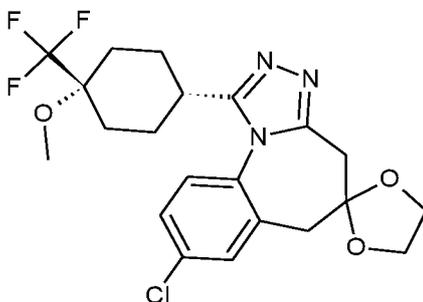
8'-хлор-1'-[транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и транс-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 124) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  458,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 236

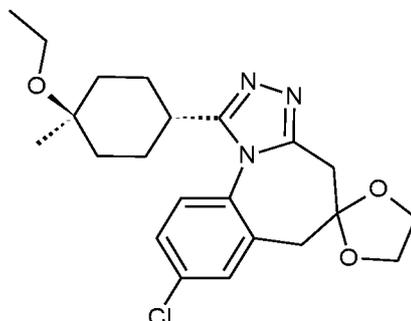
- 10 8'-хлор-1'-[цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и цис-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексанкарбогидразида (Интермедиат 123) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  458,2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Пример 237

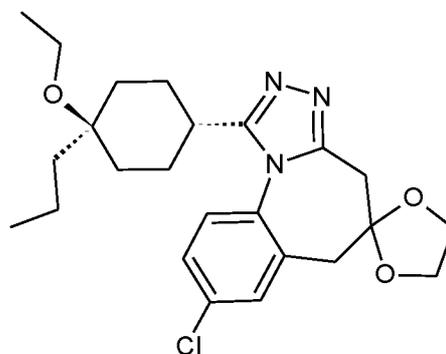
8'-хлор-1'-(транс-4-этокси-4-метилциклогексил)-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и транс-4-этокси-4-метилциклогексанкарбогидазида (Стадия b) получения Интермедиата 128) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 238

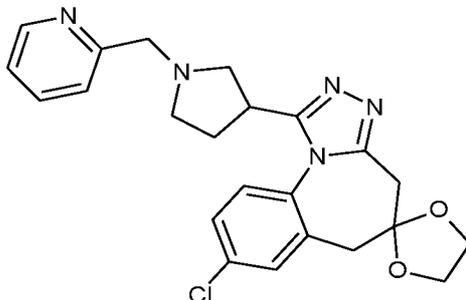
- 10 8'-хлор-1'-(транс-4-этокси-4-пропилциклогексил)-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и 4-этокси-4-пропилциклогексанкарбогидазида (Стадия d) получения Интермедиата 129) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  446,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 239

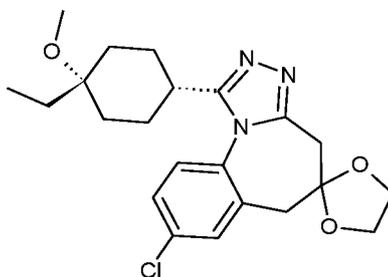
8'-хлор-1'-[1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и 1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидазида (Стадия b) получения Интермедиата 116) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  438,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 240

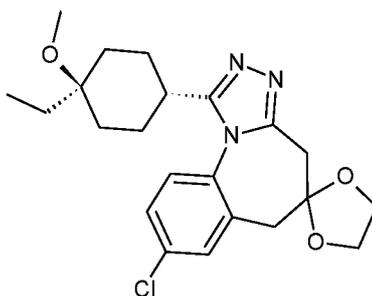
- 10 8'-хлор-1'-(*цис*-4-этил-4-метоксициклогексил)-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



и

Пример 241

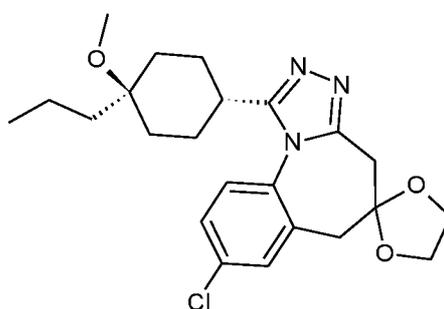
- 15 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



Титульные соединения получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и 4-этил-4-метоксициклогексанкарбогидрида (Стадия b) получения Интермедиата 127) способом, описанным в Примере 190. *Цис*- и *транс*-изомеры разделили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол = 9:1 в качестве элюента. МС (ИЭР)  $m/z$  418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 242

8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]

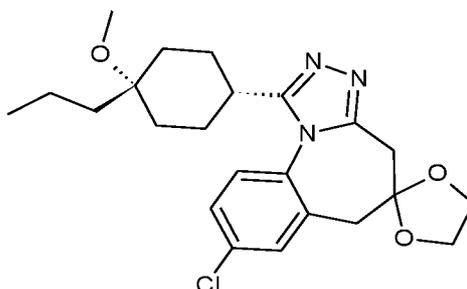


10

и

Пример 243

8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]



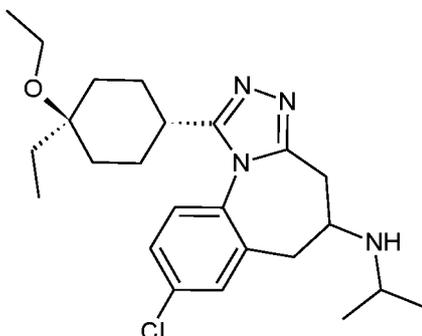
15

Титульные соединения получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и 4-метокси-4-пропилциклогексанкарбогидрида (Стадия b) получения Интермедиата 130) способом, описанным в Примере 190. *Цис*- и *транс*-изомеры разделили посредством колоночной флэш-хроматографии с использованием смеси дихлорметан:метанол = 95:5 в качестве элюента. МС (ИЭР)  $m/z$  432,2 (M+H)<sup>+</sup>.

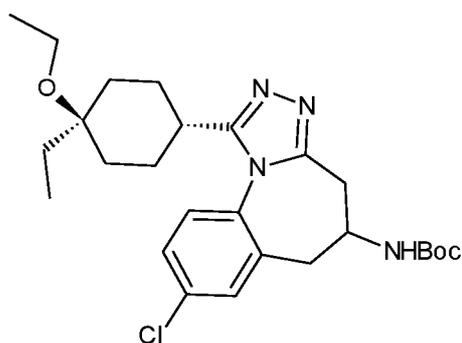
20

## Пример 244

8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-этилциклогексил)-N-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин

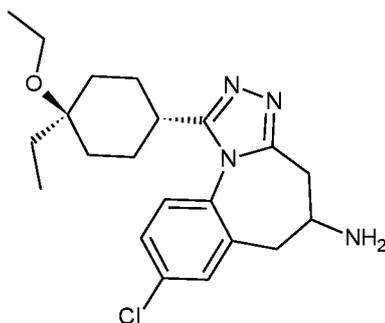


5 а) Трет-бутил-[8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-этилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамат



10 Титульное соединение получили из трет-бутил-(7-хлор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-1-бензазепин-4-ил)карбамата (Интермедиат 3) и транс-4-этокси-4-этилциклогексан-карбогидразида (Стадия с) получения Интермедиата 126) способом, описанным в Способе В Примера 5. МС (ИЭР)  $m/z$  489,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

б) 8-хлор-1-(транс-4-этокси-4-этилциклогексил)-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин



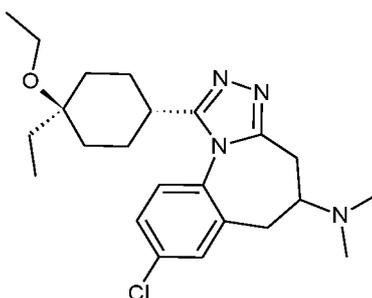
Титульное соединение получили из *трет*-бутил-[8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамата (Стадия а) Примера 244) способом, описанным в Примере 2. МС (ИЭР)  $m/z$  389,3 (M+H)<sup>+</sup>.

5 с) 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин

Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Стадия б) Примера 244) способом, описанным в Примере 24. МС (ИЭР)  $m/z$  431,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 245

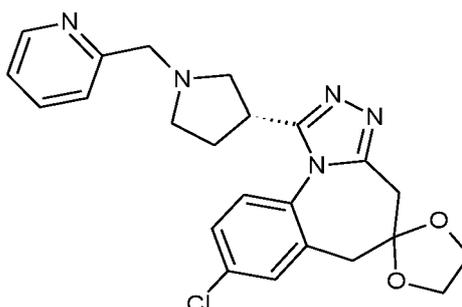
8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин



15 Титульное соединение получили из 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина (Стадия б) Примера 244) способом, описанным в Примере 101. МС (ИЭР)  $m/z$  417,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 246

20 8'-хлор-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]

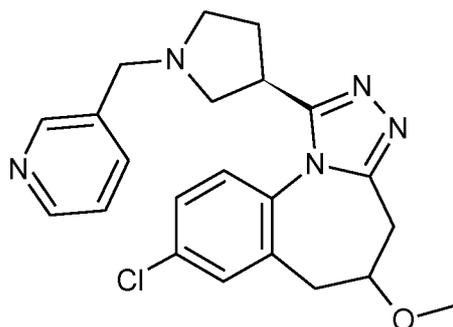


Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и (3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 131) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  438,1 (M+H)<sup>+</sup>.

5

Пример 247

8-хлор-5-метокси-1-[(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин



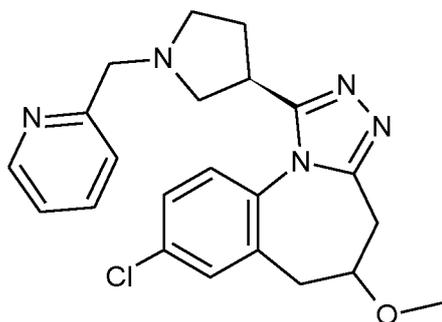
Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и (3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 133) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  410,1 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Пример 248

8-хлор-5-метокси-1-[(3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин

15

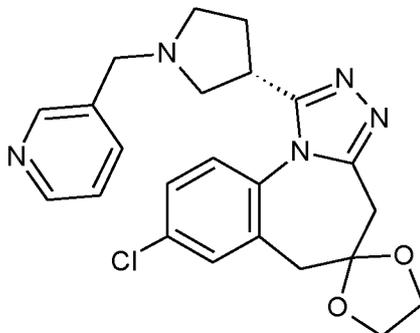


Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-она (Стадия d) получения Интермедиата 103) и (3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 131) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  410,2 (M+H)<sup>+</sup>.

20

## Пример 249

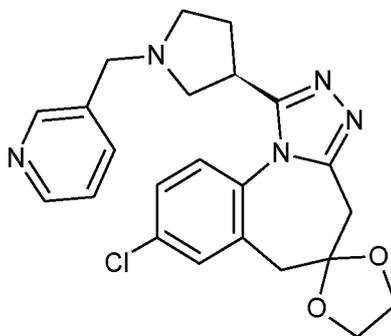
8'-хлор-1'-[(3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



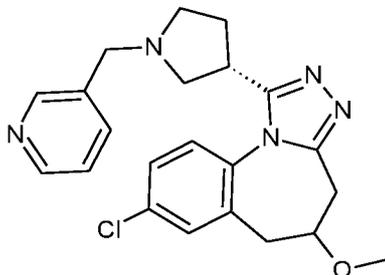
- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и (3*S*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 134) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  438,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 250

- 10 8'-хлор-1'-[(3R)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



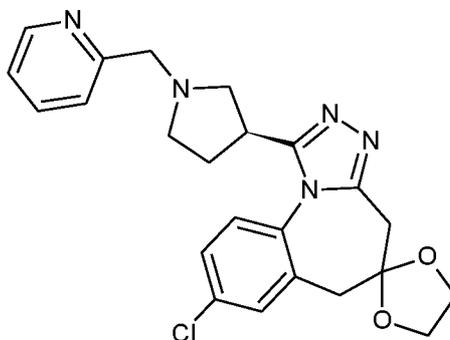
- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3*H*)-она (Интермедиат 53) и (3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 133) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  438,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 2518-хлор-5-метокси-1-[(3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин

- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-он (Стадия d) получения Интермедиата 103) и (3S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 134) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  410,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 252

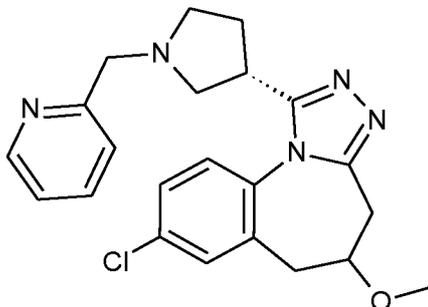
- 10 8'-хлор-1'-[(3S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]



- 15 Титульное соединение получили из 7-хлор-1,5-дигидроспиро[1-бензазепин-4,2'-[1,3]диоксолан]-2(3H)-она (Интермедиат 53) и (3S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 132) способом, описанным в Примере 190. МС (ИЭР)  $m/z$  438,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Пример 253

8-хлор-5-метокси-1-[(3S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепин



- 5 Титульное соединение получили из 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2H-1-бензазепин-2-он (Стадия d) получения Интермедиата 103) и (3S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-карбогидразида (Стадия b) получения Интермедиата 132) способом, описанным в Примере 108. МС (ИЭР)  $m/z$  410,1 (M+H)<sup>+</sup>.

- 10 Приведенные ниже примеры рецептур иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции по настоящему изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничено приведенными фармацевтическими композициями.

А) Твердые лекарственные формы для перорального применения

I. Таблетки

|  |          |
|--|----------|
| Активное вещество (или активные вещества)                    | 0,01-90% |
| Наполнитель  | 1-99%    |
| Связующее  | 0-20%    |
| Разрыхлитель   | 0-20%    |
| Смазывающее вещество   | 0-10%    |
| Другое специфическое вспомогательное вещество (или вещества) | 0-50%    |

## II. Орально диспергируемые пленки

|  |          |
|--|----------|
| Активное вещество (или активные вещества)                    | 0,01-90% |
| Пленкообразующий агент                                       | 1-99,9%  |
| Пластификатор  | 0-40%    |
| Другое специфическое вспомогательное вещество (или вещества) | 0-50%    |

## B) Жидкие лекарственные формы для перорального применения

## III. Суспензии для перорального применения

|   |                     |
|---|---------------------|
| Активное вещество (или активные вещества) | 0,01-50%            |
| Жидкий носитель                           | 10-99,9%            |
| Смачивающий агент                         | 0-50%               |
| Загуститель                               | 0-50%               |
| Буферный агент                            | Сколько потребуется |
| Осмотический агент                        | 0-50%               |
| Консерванты                               |                     |

5

## IV. Сиропы

|   |          |
|---|----------|
| Активное вещество (или активные вещества) | 0,01-50% |
| Растворитель                              | 10-99,9% |
| Сахарный компонент                        | 1-20%    |
| Вкусовые добавки                          | 0-10%    |

## C) Парентеральные лекарственные формы

## V. Внутривенные инъекции

|   |                     |
|---|---------------------|
| Активное вещество (или активные вещества) | 0,01-50%            |
| Растворитель                              | 10-99,9%            |
| Сорастворитель                            | 0-99,9%             |
| Осмотический агент                        | 0-50%               |
| Буферный агент                            | Сколько потребуется |

10

## D) Другие лекарственные формы

## VI. Суппозитории

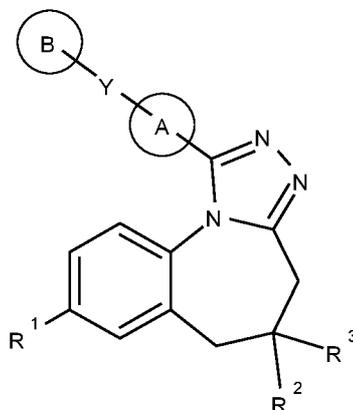
|   |                     |
|---|---------------------|
| Активное вещество (или активные вещества) | 0,01-50%            |
| Основа суппозитория                       | 1-99,9%             |
| Поверхностно-активные агенты              | 0-20%               |
| Смазывающее вещество                      | 0-20%               |
| Консерванты                               | Сколько потребуется |

## VII. Глазные капли

|   |                     |
|---|---------------------|
| Активное вещество (или активные вещества) | 0,01-50%            |
| Вода                                      | 0-99,9%             |
| Растворитель                              | 0-99,9%             |
| Осмотический агент                        | 0-20%               |
| Средство, повышающее вязкость             | 0-20%               |
| Буферный агент                            | Сколько потребуется |
| Консерванты                               | Сколько потребуется |

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

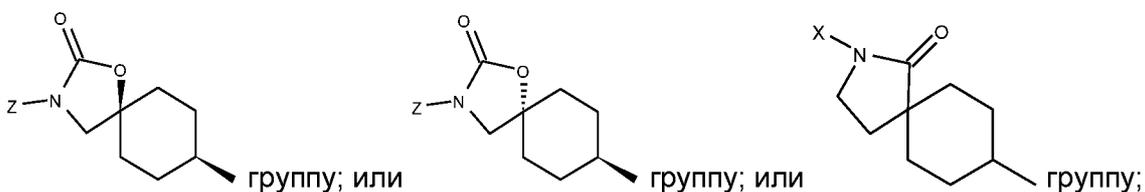
1. Соединение общей формулы (I)



в которой

- 5 кольцо А является циклоалкильной или гетероциклической группой;
- Y является -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>18</sup>)- группами или связью, если присутствует кольцо В; или -N(C<sub>1-4</sub>алкил)<sub>2</sub> группой, C(O)OC<sub>1-4</sub>алкильной группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой или атомом галогена, если кольцо В отсутствует;
- 10 кольцо В является необязательно замещенной гетероарильной, арильной или гетероциклической группой;

или В-Y-A- совместно представляют собой 3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил]; или



- 15 R<sup>1</sup> является атомом водорода, атомом галогена, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой, CF<sub>3</sub> или CN;

R<sup>2</sup> является атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой;

R<sup>3</sup> является группами NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OR<sup>6</sup> или атомом галогена;

или R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> совместно представляют группу -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-, оксогруппу или =N-OH

- 20 группу;

$R^4$  и  $R^5$  независимо являются атомами водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной группой OH, атомом галогена, циклоалкильной группой, необязательно замещенной арильной группой или  $NR^8R^9$  группой;  $Sy^1$ ;  $C(O)R^7$ ;  $S(O_2)R^{10}$  или  $C_{2-4}$  алкинильной группой;

- 5 или  $R^4$  и  $R^5$ , совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

$R^6$  является атомом водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной OH, галогеном,  $Sy^2$ ,  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $-S(O)_2-C_{1-4}$  алкильной группой или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C(O)R^{13}$ ;  $Si(CH_3)_2$ -*трет*-бутильной или  $C_{2-4}$  алкинильной группой;

- 10  $R^7$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной OH, CN, атомом галогена,  $Sy^3$  или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $C_{2-4}$  алкенильной группой,  $Sy^3$  или  $N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$  группой;

$R^8$  и  $R^9$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или  $C(O)OR^{21}$  группой;

- 15  $R^{10}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, OH или  $NR^{14}R^{15}$  группой;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

- 20  $R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной CN или  $NR^{19}R^{20}$  группой;  $Sy^3$  или  $NR^{16}R^{17}$  группой;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или необязательно замещенной арильной группой;

- 25 или  $R^{16}$  и  $R^{17}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

$R^{18}$  и  $R^{21}$  являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^{19}$  и  $R^{20}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$Sy^1$  является необязательно замещенной циклоалкильной, гетероциклильной или гетероарильной группой;

$Su^2$  является необязательно замещенной арильной или циклоалкильной группой;

$Su^3$  является необязательно замещенной арильной, циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой;

X является  $C_{1-4}$  алкильной, арильной или гетероарильной группой;

5 Z является  $C_{1-4}$  алкильной группой;

m равно 2, 3, 4 или 5

и/или к его солям, и/или к его геометрическим изомерам, и/или к его стереоизомерам, и/или к его энантиомерам, и/или к его рацематам, и/или к его диастереомерам, и/или к его биологически активным метаболитам, и/или к его неактивным предшественникам (пролекарствам), и/или к его сольватам, и/или к его гидратам, и/или к его полиморфам.

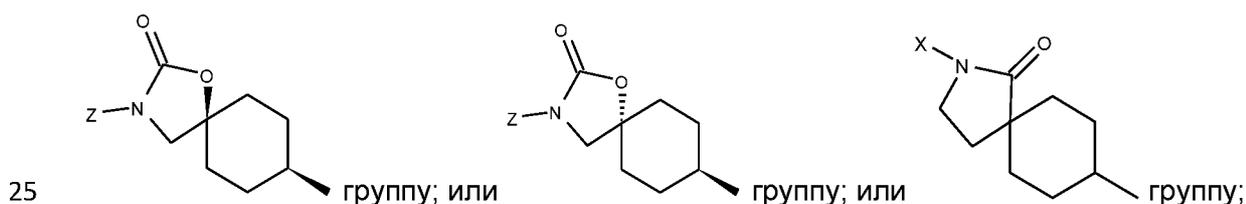
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что  $R^1$  является атомом водорода, фтора, хлора, брома, метильной группой, метоксигруппой,  $CF_3$  или CN группами.

15 3. Соединение по любому из п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что

- кольцо A является 3-6-членной насыщенной карбоциклической группой или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N;

20 - кольцо B является необязательно замещенной 6- или 5-членной моногетероарильной группой, 6-10-членным ароматическим карбоциклом или 4-7-членным насыщенным, моноциклическим, бициклическим, конденсированным и/или содержащим внутренние мостики гетероциклом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N;

- или B-Y-A- совместно представляют собой 3H-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин-1'-ил]; или



X является изопропильной группой;

Z является метильной группой.

4. Соединение по любому из пунктов с 1 по 3, отличающееся тем, что кольцо В является необязательно замещенной 6-членной моногетероарильной группой или 5-6-членным насыщенным моноциклическим гетероциклом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранных из О, S или N.

5. Соединение по любому из пунктов с 1 по 4, отличающееся тем, что Y является -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -C<sub>1-4</sub> алкил-N(R<sup>18</sup>)- группами или одинарной связью, если присутствует кольцо В, и R<sup>18</sup> является атомом водорода или метильной группой.

6. Соединение по любому из пунктов с 1 по 5, отличающееся тем, что кольцо А является 4-6-членной насыщенной карбоциклической группой или 4-7-членным насыщенным гетероциклом, содержащим 1 атом N или 2 атома N, присоединенным через азот кольца к Y или к триазольному кольцу 5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-a][1]бензазепинового ядра.

7. Соединение по любому из пунктов с 1 по 6, отличающееся тем, что кольцо А является циклогексильной группой, Y является -O-, кольцо В является пиридин-2-илом и R<sup>1</sup> является атомом хлора.

8. Соединение по любому из пунктов с 1 по 6, отличающееся тем, что кольцо А является пиперидином, пиперазином или пирролидином, Y является -O-, -C(O)-, -CH<sub>2</sub>- или одинарной связью, кольцо В является пиридином, пиперидином, тетрагидрофураном или тетрагидропираном, и R<sup>1</sup> является атомом хлора.

9. Соединение по любому из пунктов с 1 по 3, отличающееся тем, что Y является -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub> группой, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группой, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкокси группой или атомом галогена, и кольцо В отсутствует.

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что кольцо А является 4-6-членной насыщенной карбоциклической группой.

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что Y является одной группой, выбранной из группы, состоящей из -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub> группы, C(O)OC<sub>1-4</sub> алкильной группы, C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы и атома галогена.

12. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что Y является двумя группами, выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub> алкильной группы, необязательно замещенной галогеном, C<sub>1-4</sub> алкоксигруппы и атома галогена.

13. Соединение по любому из пунктов с 1 по 12, отличающееся тем, что

5 R<sup>2</sup> является атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой;

R<sup>3</sup> является группой NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо являются атомом водорода, C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной OH группой, галогеном, циклоалкилом, необязательно замещенным арилом или NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> группой; Cy<sup>1</sup>; C(O)R<sup>7</sup>; -S(O<sub>2</sub>)R<sup>10</sup> или C<sub>2-4</sub> алкильной группой;

10

или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R<sup>7</sup> является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной OH, CN, атомом галогена, Cy<sup>3</sup> или NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> группой; C<sub>1-4</sub> алкоксигруппой, C<sub>2-4</sub> алкенильной группой, Cy<sup>3</sup> или N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub> группой;

15

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо являются атомом водорода, C<sub>1-4</sub> алкильной группой или C(O)OR<sup>21</sup> группой;

R<sup>10</sup> является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, OH или NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> группой;

R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> независимо являются атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой;

20 или R<sup>11</sup> и R<sup>12</sup> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо являются атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой;

R<sup>21</sup> является атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой;

25 Cy<sup>1</sup> является необязательно замещенной циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой;

Cy<sup>3</sup> является необязательно замещенной арильной, циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой.

14. Соединение по п. 13, отличающееся тем, что  $R^2$  является атомом водорода.

15. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что

5  $R^4$  и  $R^5$  независимо являются атомом водорода;  $C(O)R^7$  группой;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной OH группой, галогеном, циклоалкилом, необязательно замещенным арилом или  $NR^8R^9$  группой;  $R^8$  и  $R^9$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой.

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что  $R^4$  и  $R^5$  являются атомами водорода.

10 17. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой.

18. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что  $R^4$  и  $R^5$  являются  $C_{1-4}$  алкильными группами.

19. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что

15  $R^4$  является атомом водорода;

$R^5$  является  $C(O)R^7$  группой;

$R^7$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной OH, CN, атомом галогена,  $Su^3$  или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $C_{2-4}$  алкенильной группой,  $Su^3$  или  $N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$  группой;

20  $R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

$Su^3$  является необязательно замещенной арильной, циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой.

25 20. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что  $R^4$  является атомом водорода,  $R^5$  является  $Su^1$ , а  $Su^1$  является необязательно замещенной циклоалкильной, гетероциклической или гетероарильной группой.

21. Соединение по п. 14, отличающееся тем, что

$R^4$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$R^5$  является  $S(O_2)R^{10}$  группой;

$R^{10}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, OH или  $NR^{14}R^{15}$  группой;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой.

- 5            22.    Соединение по п. 14, отличающееся тем, что  $R^4$  и  $R^5$ , совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный гетероцикл, содержащий необязательно 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из O, S или N.

23.    Соединение по любому из пунктов с 1 по 12, отличающееся тем, что

$R^2$  является атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

- 10     $R^3$  является  $OR^6$  группой;

$R^6$  является атомом водорода;  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной OH, галогеном,  $Cy^2$ ,  $C_{1-4}$  алкоксигруппой,  $-S(O)_2-C_{1-4}$  алкильной группой или  $NR^{11}R^{12}$  группой;  $C(O)R^{13}$ ;  $Si(CH_3)_2$ -*трет*-бутильной или  $C_{2-4}$  алкильной группой;

$R^{11}$  и  $R^{12}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

- 15    или  $R^{11}$  и  $R^{12}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл;

$R^{13}$  является  $C_{1-4}$  алкильной группой, необязательно замещенной CN или  $NR^{19}R^{20}$  группой;  $Cy^3$  или  $NR^{16}R^{17}$  группой;

- 20     $R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо являются атомом водорода,  $C_{1-4}$  алкильной группой или необязательно замещенной арильной группой;

или  $R^{16}$  и  $R^{17}$  совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

$R^{19}$  и  $R^{20}$  независимо являются атомом водорода или  $C_{1-4}$  алкильной группой;

$Cy^2$  является необязательно замещенной арильной или циклоалкильной группой.

- 25            24.    Соединение по п. 23, отличающееся тем, что  $R^2$  является атомом водорода.

25. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что R<sup>6</sup> является атомом водорода.

26. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что R<sup>6</sup> является C<sub>1-4</sub> алкильной группой.

5 27. Соединение по п. 24, отличающееся тем, что

R<sup>6</sup> является C(O)R<sup>13</sup> группой;

R<sup>13</sup> является C<sub>1-4</sub> алкильной группой, необязательно замещенной CN или NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> группой; Су<sup>3</sup> или NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> группой;

10 R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо являются атомом водорода, C<sub>1-4</sub> алкильной группой или необязательно замещенной арильной группой;

или R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> совместно с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R<sup>19</sup> и R<sup>20</sup> независимо являются атомом водорода или C<sub>1-4</sub> алкильной группой.

15 28. Соединение по любому из пунктов с 13 по 27, отличающееся тем, что абсолютная конфигурация углерода в положении 5 в 5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновом ядре является (*R*) конфигурацией.

29. Соединение по любому из пунктов с 13 по 27, отличающееся тем, что абсолютная конфигурация углерода в положении 5 в 5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепиновом ядре является (*S*) конфигурацией.

20 30. Соединение по любому из пунктов с 1 по 12, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> совместно образуют -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- группу, оксогруппу или =N-OH группу, и m равно 2, 3, 4 или 5.

31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> совместно образуют -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- группу, и m равно 2.

25 32. Соединение по любому из пунктов с 1 по 31, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из

*трет*-бутил[8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил]карбамата,

8-хлор-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

*N*-[8-хлор-1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]ацетамида,

- 5 *N*-(8-хлор-1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)-2-метилпропанамида,

*трет*-бутил {8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата,

- 10 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

- 15 *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамида,

*N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамида,

- 20 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамида,

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}глицинамида,

(2*S*)-2-амино-*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамида,

- 25 (2*R*)-2-амино-*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-фенилацетамида,

*N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидроксиацетамида,

- 3-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-1,1-диметилмочевины,
- N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-диметилглицинамида,
- 5 *N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}метансульфонамида,
- N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамида,
- N*'-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N,N*-диметилсульфамида,
- 10 8-хлор-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 8-хлор-*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 15 8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- (5*S*)-8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 20 (5*R*)-8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 8-хлор-*N*-циклобутил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 25 8-хлор-*N*-(оксетан-3-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,
- 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-хлор-*N*-(4,4-дифторциклогексил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина гидрохлорида,

- 5 8-метокси-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

*трет*-бутил {1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата,

- 10 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина гидрохлорида,

*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

- 15 8-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-метил-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

- 20 8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-бром-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-хлор-1-(3,3-дифторциклобутил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

- 25 8-хлор-1-(4,4-дифторциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-хлор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

5 8-бром-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8'-(трифторметил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

10 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

15 5-(циклопропилметокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-8-(трифторметил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

5-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

20 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

25 (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

5-(циклопропилметокси)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

5 2-({8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}окси)-*N,N*-диметилэтанамин,

8'-хлор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

10 8'-бром-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

15 8-бром-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрила,

20 (5*S*)-8-хлор-*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

(5*S*)-*N*-{8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамида,

8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

25 [*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин)-1'-ил]циклогексил(пирролидин-1-ил)метанона,

8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

8-хлор-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

(*цис*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-она,

5 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

(*транс*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4.5]декан-2-она,

10 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*-метилметансульфонамида,

(5*S*)-8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

(5*S*)-8-хлор-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

15 8'-хлор-1'-[1-(пиримидин-2-ил)азетидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-4-фторбензамида,

20 8'-бром-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

5-(пропан-2-иламино)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-8-карбонитрила трифторацетата,

(5*S*)-8-хлор-*N*-(4-фторбензил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

25 1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрила,

[*транс*-4-(8'-бром-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанона,

метил *транс*-4-(8-бром-5-оксо-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексана карбоксилата,

8-бром-1-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

- 5 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

1'-[*транс*-4-(пиперидин-1-илкарбонил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-8'-карбонитрила,

- 10 8'-хлор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

[*транс*-4-(8-бром-5-гидрокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил](пиперидин-1-ил)метанона,

- 15 8-бром-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

1'-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

- 20 *трет*-бутил [1-(1,4'-бипиперидин-1'-ил)-8-хлор-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил]карбамата,

8'-фтор-1'-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

(5*S*)-8-хлор-*N*-(4-фторбензил)-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

- 25 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}проп-2-енамида,

(5*R*)-8-хлор-*N*-этил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,

(5R)-8-хлор-N-метил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-аминa,

(5R)-8-хлор-N,N-диметил-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-аминa,

5 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она,

(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

10 (5R)-8-хлор-5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8-хлор-5-(пропан-2-илокси)-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8'-хлор-1'-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксепан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина],

15 1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола,

[транс-4-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил](морфолин-4-ил)метанола,

20 5-метокси-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6H)-она,

8-фтор-1-[транс-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ола,

25 трет-бутил {8-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата,

8-хлор-1-[транс-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-аминa,

8-хлор-1-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

(5*r*,8*r*)-8-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-она,

- 5 (5*r*,8*r*)-8-(8-хлор-5-гидрокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

- 10 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилпропанамида,

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклопропанкарбоксамид,

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилпропанамида,

- 15 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклобутанкарбоксамид,

(5*S*)-8-хлор-5-(морфолин-4-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

- 20 *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилпропанамида,

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилпропанамида,

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклобутанкарбоксамид,

- 25 *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}циклопропанкарбоксамид,

(5*S*)-8-хлор-5-(пиперидин-1-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

(5S)-N-(бутан-2-ил)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

(5s,8s)-8-(8'-хлор-4'H,6'H-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин]-1'-ил)-2-(пропан-2-ил)-2-азаспиро[4.5]декан-1-она,

5 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8-хлор-5-этокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

10 (5R)-8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

(5S)-8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8-фтор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

15 8-хлор-N-(пропан-2-ил)-1-[1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

2-({8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}окси)этанол,

20 (5S)-8-хлор-N,N-диэтил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

8-хлор-N-метил-N-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

*трет*-бутил {8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}карбамата,

25 *трет*-бутил 4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата,

N-{(5R)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-D-валинамида,

*трет*-бутил {1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата,

*трет*-бутил {8-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}карбамата,

5 1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

10 8-фтор-*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8-фтор-*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

*N,N*-диметил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

15 8'-фтор-1'-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

*N*-(пропан-2-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

20 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид,

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-метилбутанамид,

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметил-β-аланинамид,

25 (5*S*)-8-хлор-*N*-циклопентил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8'-хлор-1'-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5(6*H*)-она,

8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

5 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2,2-диметилбутанамида,

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидрокси-2-метилпропанамида,

10 (5*S*)-8-хлор-*N*-этил-*N*-метил-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

(5*S*)-8-хлор-*N*-(2-метилпропил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8'-хлор-1'-[*транс*-4-(морфолин-4-ил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин] гидрохлорида,

15 8-хлор-*N,N*-диметил-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8'-хлор-1'-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

20 (5*S*)-8-хлор-*N*-(2,2-диметилпропил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

[*транс*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)циклогексил](4-метилпиперазин-1-ил)метанона,

(5*R*)-8-хлор-5-(морфолин-4-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

25 *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}ацетамида,

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-гидрокси-2-метилпропанамида,

8-хлор-5-метокси-1-[1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8'-хлор-1'-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

5 8-хлор-1-(1'*H*,3*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

10 (5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5-(пирролидин-1-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3*S*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

(5*R*)-8-фтор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

15 (5*S*)-8-фтор-5-метокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-5-метокси-1-{1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

20 *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N*<sup>3</sup>,*N*<sup>3</sup>-диметил-β-аланинамида,

*N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксамид,

8-хлор-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ола,

25 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-5-метокси-1-[*цис*-4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-5-метокси-1-[1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-5-метокси-1-[1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

5 *N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-2-цианоацетамида,

[3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)пирролидин-1-ил](пиридин-3-ил)метанола,

10 8'-хлор-1'-{1-[(3*R*)-тетрагидрофуран-3-ил]пиперидин-4-ил}-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

[3-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-1-ил)пирролидин-1-ил](пиридин-2-ил)метанола,

*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-*N,N*-диметилциклогексанамина,

15 8-хлор-5-метокси-1-(1'*H*,3'*H*-спиро[2-бензофуран-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-1-[4-(3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

20 *N*-[*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)циклогексил]пиридин-2-амина,

*N*'-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-*N,N*-диметилэтан-1,2-диамина,

8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ила ацетата,

25 2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)этанол,

8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-илокси)пиперидин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина],

(5*S*)-8-хлор-*N*-(циклопропилметил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

5 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-1-метилпиперидин-4-карбоксамида,

*N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2,2,2-трифторацетамида,

10 8-хлор-5-(2-метоксиэтокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8-хлор-1-(4-метокси-4-метилциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина],

15 8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина],

8-хлор-5-фтор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

20 8-хлор-5-[2-(метилсульфонил)этокси]-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

8-хлор-*N*-гидрокси-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5(6*H*)-имина,

(5*S*)-8-хлор-*N*-метил-*N*-(проп-2-ин-1-ил)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амин,

25 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-3,3-дифторциклобутанкарбоксамида,

8-хлор-5-(проп-2-ин-1-илокси)-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,

- 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил 4,4-дифторциклогексана карбоксилата,
- 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил 3,3-дифторциклобутана карбоксилата,
- 5 *N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-4,4-дифторциклогексана карбоксамида,
- 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил цианоацетата,
- 8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
10 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил *N,N*-диметилглицината,
- N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-2,2,2-трифторацетамида,
- 1-[*цис*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-  
ил)циклогексил]пирролидин-2-она,
- 15 1-[*транс*-4-(8-хлор-5-метокси-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-1-  
ил)циклогексил]пирролидин-2-она,
- N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-3,3-дифторциклобутана карбоксамида,
- N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
20 [1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-4,4-дифторциклогексана карбоксамида,
- 8-хлор-5-метокси-1-[*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,
- 8-хлор-5-метокси-1-[*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-5,6-дигидро-  
4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепина,
- 25 (5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-5,6-  
дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-амината,
- N*-{(5*S*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а][1]бензазепин-5-ил}-3-метилоксетан-3-карбоксамида,

- N*-{(5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил}-3-метилоксетан-3-карбоксамида,  
*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-*N*-(4-метоксибензил)циклогексанамина,
- 5 *трет*-бутил [2-((5*R*)-8-хлор-1-[*транс*-4-(пиридин-2-илокси)циклогексил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-ил)амино)этил]карбамата,  
8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],  
*транс*-4-(8'-хлор-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин]-1'-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-*N*-метилциклогексанамина,
- 10 8'-хлор-1'-[1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],  
8-хлор-5-метокси-1-[4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,
- 15 8-хлор-1-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,  
8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-метилциклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амина,  
8'-хлор-1'-[*транс*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],
- 20 8'-хлор-1'-[*цис*-4-метокси-4-(трифторметил)циклогексил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],  
8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-метилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],
- 25 8'-хлор-1'-(*транс*-4-этокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],  
8'-хлор-1'-[1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8'-хлор-1'-(*цис*-4-этил-4-метоксициклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8'-хлор-1'-(*транс*-4-этил-4-метоксициклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

5 8'-хлор-1'-(*транс*-4-метокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8'-хлор-1'-(*цис*-4-метокси-4-пропилциклогексил)-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

10 8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-*N*-(пропан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8-хлор-1-(*транс*-4-этокси-4-этилциклогексил)-*N,N*-диметил-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепин-5-амин,

8'-хлор-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

15 8-хлор-5-метокси-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

8-хлор-5-метокси-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

20 8'-хлор-1'-[(3*S*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8'-хлор-1'-[(3*R*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина],

8-хлор-5-метокси-1'-[(3*S*)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина,

25 8'-хлор-1'-[(3*S*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-4'*H*,6'*H*-спиро[1,3-диоксолан-2,5'-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина] и

8-хлор-5-метокси-1'-[(3*S*)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-5,6-дигидро-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1]бензазепина.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его биологически активного метаболита, и/или его неактивного предшественника – пролекарства, и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа по любому из пунктов с 1 по 32 в качестве активного вещества и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

34. Комбинированная композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его биологически активного метаболита, и/или его неактивного предшественника – пролекарства, и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа по любому из пунктов с 1 по 32 и одно или более других активных веществ.

35. Комбинированная композиция по п. 34, отличающаяся тем, что одно или более других активных веществ выбраны из группы, состоящей из психолептиков, психоаналептиков, антигипертензивных средств, спазмолитиков, антиэпилептических средств или других агентов.

36. Композиция по любому из пунктов с 33 по 35 для применения при лечении и/или профилактике болезни или состояния, связанного с центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор.

37. Способ получения фармацевтической композиции, обладающей антагонистической активностью в отношении V1a рецепторов, содержащей терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его биологически активного метаболита, и/или его неактивного предшественника – пролекарства, и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа по любому из пунктов с 1 по 32 в качестве активного вещества совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

38. Соединение общей формулы (I), и/или его соль, и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его биологически активный метаболит,

и/или его неактивный предшественник – пролекарство, и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф по любому из пунктов с 1 по 32 для применения при лечении и/или профилактике болезни или состояния, связанного с центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор.

5            39. Соединение для применения по п. 38, где болезнь или состояние, связанное с центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор, выбрано из группы, состоящей из различных патологических состояний женских половых органов, длительных состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревоги, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна и посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности, поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейropsихиатрических расстройств.

20            40. Применение соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его биологически активного метаболита, и/или его неактивного предшественника – пролекарства, и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа по любому из пунктов с 1 по 32 для лечения и/или профилактики болезни или состояния, связанного с центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор.

25            41. Применение по п. 40, отличающееся тем, что болезнь или состояние, связанное центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор, выбрано из группы, состоящей из различных патологических состояний женских половых органов, длительных состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревоги, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна и посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности,

поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейropsychиатрических расстройств.

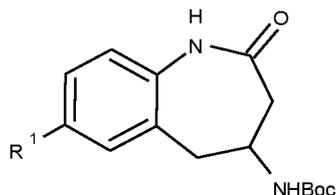
42. Способ лечения и/или профилактики болезни или состояния, связанного с центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), и/или его соли, и/или его геометрического изомера, и/или его стереоизомера, и/или его энантиомера, и/или его рацемата, и/или его диастереомера, и/или его биологически активного метаболита, и/или его неактивного предшественника – пролекарства, и/или его сольвата, и/или его гидрата, и/или его полиморфа по любому из пунктов с 1 по 32 отдельно или совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

43. Способ по п. 42, отличающийся тем, что болезнь или состояние, связанное центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор, выбрано из группы, состоящей из различных патологических состояний женских половых органов, длительных состояний, связанных с регуляцией кровяного давления, состояний, вызванных неадекватной секрецией вазопрессина, тревоги, депрессии, агрессии, расстройств центральной нервной системы, при которых один из симптомов и/или синдромов болезни может быть связан с тревогой, депрессией, агрессией или демонстрирует коморбидность с ними (расстройство аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, различные формы синдрома Дауна и посттравматическое стрессовое расстройство), агрессивных поведенческих расстройств и/или раздражительности, поведенческих гиперактивных расстройств, когнитивных расстройств или других нейropsychиатрических расстройств.

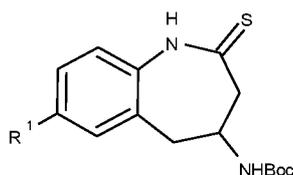
44. Соединение общей формулы (I), и/или его соль, и/или его геометрический изомер, и/или его стереоизомер, и/или его энантиомер, и/или его рацемат, и/или его диастереомер, и/или его биологически активный метаболит, и/или его неактивный предшественник – пролекарство, и/или его сольват, и/или его гидрат, и/или его полиморф по любому из пунктов с 1 по 32 и одно или более других активных веществ для применения при лечении и/или профилактике болезни или состояния, связанного с центральным и/или периферическим антагонистическим действием на V1a рецептор.

45. Комбинация для применения по п. 44, отличающаяся тем, что одно или более других активных веществ выбраны из группы, состоящей из психолептиков, психоаналептиков, антигипертензивных средств, спазмолитиков, антиэпилептических средств или других агентов.

- 5 46. Соединение формулы (XIII), в котором R<sup>1</sup> является атомом хлора или брома

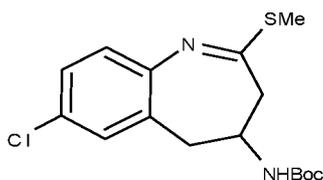


47. Соединение формулы (III), в котором R<sup>1</sup> является атомом хлора или брома

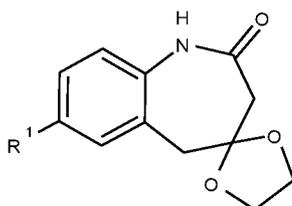


10

48. Соединение формулы (IV-a) – *трет*-бутил-(7-хлор-2-(метилсульфанил)-4,5-дигидро-3*H*-1-бензазепин-4-ил)карбамат

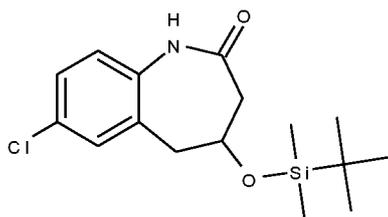


- 15 49. Соединение формулы (XXIX), в котором R<sup>1</sup> является атомом хлора или брома

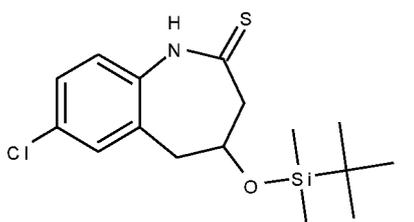


50. Соединение формулы (XXV) – 4-{[*трет*-бутил-(диметил)силил]окси}-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-он

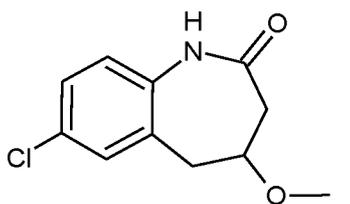
31



51. Соединение формулы (III-b) - 4-[[*трет*-бутил(диметил)силил]окси]-7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-тион



5 52. Соединение формулы (XLIV) – 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-он



53. Соединение формулы (III-c) - 7-хлор-4-метокси-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-1-бензазепин-2-тион

