(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092107 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.27

(22) Дата подачи заявки
2016.07.01

(51) Int. Cl. *C07D 513/04* (2006.01)
C07D 515/04 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)
C07D 515/20 (2006.01)
C07D 513/20 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛИЗИРОВАННОГО СУЛЬФАМОИЛАРИЛАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В

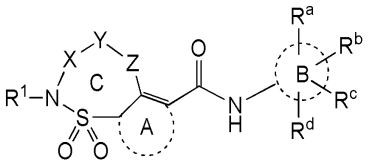
(31) **15175021.3; 15189903.6; 15201332.2; 16157726.7**
(32) **2015.07.02; 2015.10.15; 2015.12.18; 2016.02.26**
(33) **EP**
(62) **201890200; 2016.07.01**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД ЮСИ (IE)

(72) Изобретатель:
Вендевилль Сандрин Мари Элен, Ласт Стефан Жюльен, Демэн Самюэль Доминик, Гросс Сандрин Селин, Аше Жервен Ивонн Поль, Ху Лили, Питерс Серж Мария Алоисиус, Ромбу Герт, Вандик Коэн, Версхюэрен Вим Гастон, Рабуассон Пьер Жан-Мари Бернар (BE)

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

(57) Ингибиторы репликации HBV формулы (I-A), в том числе их стереохимически изомерные формы, а также их соли, гидраты, сольваты, где R^a-R^d и R^1-R^8 имеют значения, определенные в настоящем документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям, а также к их применению отдельно или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии инфекции HBV.



(I-A)

202092107 A1

202092107 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛИЗИРОВАННОГО СУЛЬФАМОИЛАРИЛАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТА В

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к ингибиторам репликации HBV. Настоящее изобретение относится также к способам получения указанных соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению отдельно или в комбинации с другими ингибиторами HBV в терапии HBV.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вирус гепатита В (HBV) представляет собой оболочечный вирус из семейства гепаднавирусов (*Hepadnaviridae*) с частично двухцепочечной ДНК (dsDNA). Его геном содержит 4 перекрывающиеся рамки считывания: прекоровый/коровый ген; ген полимеразы; гены L, M и S, которые кодируют 3 белка оболочки; а также ген X.

При инфицировании геном с частично двухцепочечной ДНК (релаксированной кольцевой ДНК; rcDNA) превращается в ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (cccDNA) в ядре клетки-хозяина, и вирусные мРНК транскрибируются. Сразу после заключения в капсид прегеномная РНК (pgRNA), которая также кодирует коровый белок и Pol, служит в качестве матрицы для обратной транскрипции, которая частично восстанавливает геном dsDNA (rcDNA) в нуклеокапсиде.

HBV вызывал эпидемии в ряде регионов Азии и Африки, и он является эндемическим в Китае. HBV инфицировал примерно 2 миллиарда людей во всем мире, из которых у примерно 350 миллионов людей развились хронические инфекции. Вирус вызывает заболевание гепатит В, и хроническая инфекция связана со значительно возрастающим риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, HBV действует в качестве вируса-хелпера для вируса гепатита дельта (HDV), и, по подсчетам, более 15 миллионов человек по всему миру могут быть коинфицированы HBV/HDV, что увеличивает риск быстрого развития цирроза и увеличения печеночной недостаточности по сравнению с пациентами, страдающими только HBV (Hughes, S.A. et al. Lancet 2011, 378, 73-85).

Передача вируса гепатита B происходит в результате контакта с инфицированной кровью или биологическими жидкостями, при этом вирусную ДНК обнаруживали в слюне, слезах и моче хронических носителей с высоким титром ДНК в сыворотке крови.

Эффективная и с хорошей переносимостью вакцина существует, однако варианты направленного лечения в настоящее время ограничены применением интерферона и следующих противовирусных препаратов: тенофовир, ламивудин, адефовир, энтекавир и телбивудин.

Кроме того, гетероарилдигидропиримидины (HAPs) идентифицировали как класс ингибиторов HBV в тканевой культуре и животных моделях (Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78).

WO2013/006394, опубликованная 10 января 2013 года, относится к подклассу сульфамоилариламидов, активных против HBV.

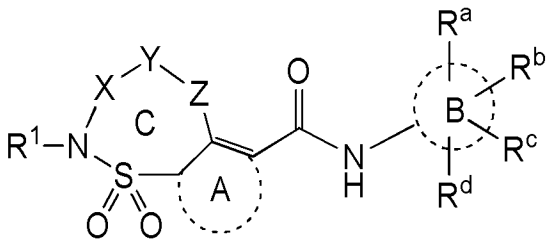
WO2013/096744, опубликованная 26 июня 2013 года, относится к соединениям, активным против HBV.

Среди проблем, с которыми можно столкнуться при использовании противовирусных препаратов прямого действия против HBV, можно выделить токсичность, мутагенность, недостаточность селективности, слабую эффективность, слабую биодоступность, низкую растворимость и сложность синтеза.

Существует потребность в дополнительных ингибиторах HBV, которые могут преодолевать по меньшей мере один из этих недостатков или которые обладают дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или расширенное окно безопасности.

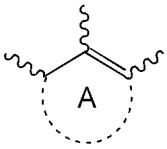
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A),



(I-A),

или его стереоизомерной или таутомерной форме, где



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, фтора и -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно NH или кислород и более предпочтительно кислород или одинарную связь;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_1-C_{10}алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо и -C(=O)OC_1-C_4алкила; C_1-C_3алкил-R^7; C_2-C_4алкинила; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома; при этом каждый из C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного

насыщенного кольца или моноциклического арила необязательно замещен одним или несколькими заместителями R^8;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный -OH; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила, бензила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3}алкила; 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила, C_1-C_4алкилоксиС$_1$-C_4алкилокси и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I-A) и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I-A) для применения в качестве лекарственного средства,

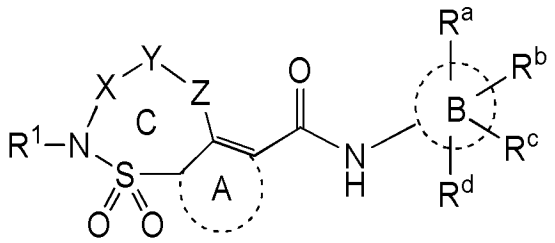
предпочтительно для применения в предупреждении или лечении HBV-инфекции у млекопитающего.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I-A) и другого ингибитора HBV.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

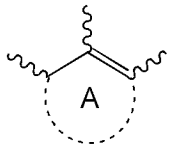
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A), определенному выше в данном документе.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A),



(I-A),

или его стереоизомерной или таутомерной форме, где



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из C_1-C_4алкила и -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно кислород, или одинарную связь;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^8;

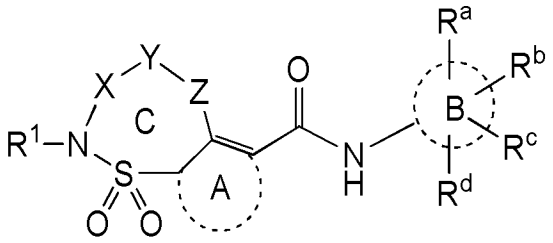
R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома; 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

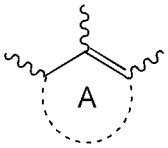
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A),



(I-A),

или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из C_1-C_4алкила и -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно кислород, или одинарную связь;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^8;

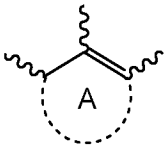
R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома; 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, $-C(=O)OC_1$-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В конкретном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A), определенному в данном документе, или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при

этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из C_1-C_4алкила или -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно кислород, или одинарную связь;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород;

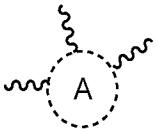
или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^8;

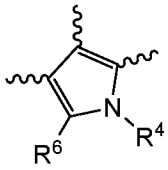
R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома;

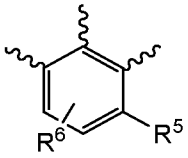
каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, $-C(=O)OC_1-C_4$алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A), определенному выше, или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой 

или 

; где

R^4 представляет собой водород, $-C_1-C_3$алкил или C_3-C_4циклоалкил; в частности, метил;

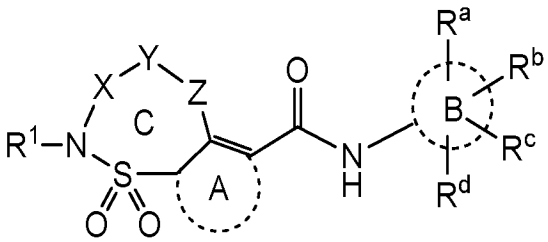
R^5 представляет собой водород или галоген; в частности, фтор;

и где R^6 выбран из водорода, метила, -CN и галогена; в частности, водорода или метила; в частности, водорода или фтора, в частности, водорода;

и все другие переменные определены в формуле (I-A);

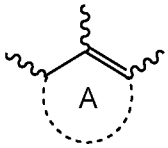
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Настоящее изобретение дополнительно относится, в частности, к соединению формулы (A),



(A)

или его стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при

этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими из метила, -CN или атома галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из C_1-C_4алкила или -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно кислород, или одинарную связь;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^8;

R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

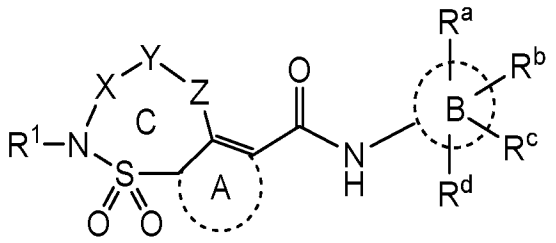
или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (A) и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (A) для применения в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в предупреждении или лечении HBV-инфекции у млекопитающего.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (A) и другого ингибитора HBV.

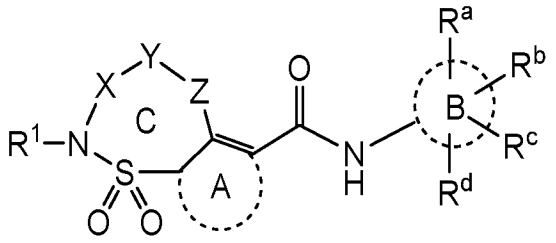
Во всех дальнейших случаях использования в данном документе подразумевается, что выражение "соединения формулы (I-A)" или "соединения формулы (A)",



(A)

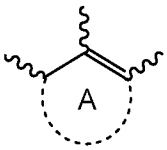
или "соединения по настоящему соединению" или подобное выражение включает все соединения общей формулы (I-A), (A), (A*), (B) или (C), их соли, стереоизомерные формы и рацемические смеси или любые подгруппы.

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (A),



(A)

или их стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими из метила, -CN или атома галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из C_1-C_4алкила или -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно кислород, или одинарную связь;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов,

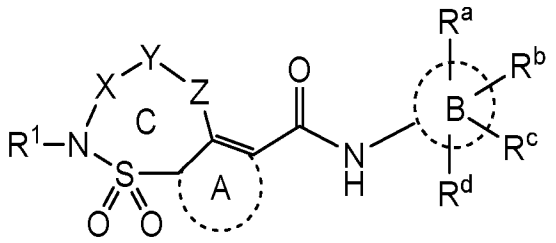
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими R^8;

R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, $-C(=O)OC_1$-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

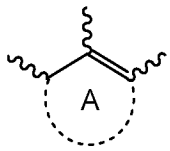
или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (A),



(A)

или их стереоизомерной или таутомерной форме, где:



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими из метила, -CN или атома галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими C_1-C_4алкилами;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно кислород, или одинарную связь;

R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и $-C_1$-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7 и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7 или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород;

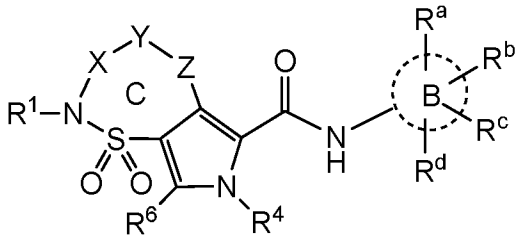
или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими из атома фтора и/или -OH или C_1-C_4алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

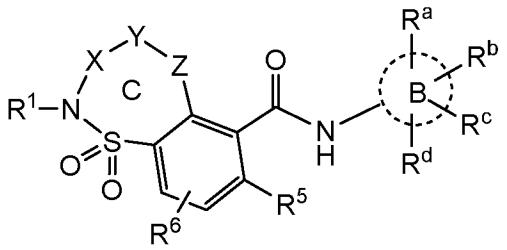
или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (B),



(B)

или формулы (C),



(C)

где каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, при этом такой C_1-C_6алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7 и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7 или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^3 представляет собой водород;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом такое 3-7-членное насыщенное кольцо необязательно замещено одним или несколькими из атома фтора и/или -OH или C_1-C_4алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

R^4 представляет собой водород, -C_1-C_3алкил или C_3-C_4циклоалкил, предпочтительно метил;

R^5 представляет собой водород или галоген, предпочтительно фтор;

R^6 выбран из водорода, метила, -CN и галогена;

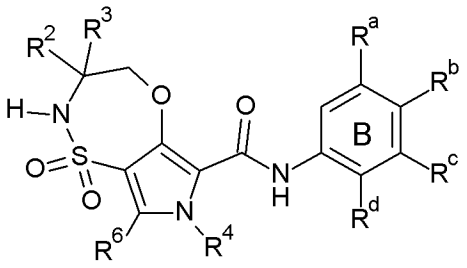
R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома;

и каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими из атома фтора и/или -OH;

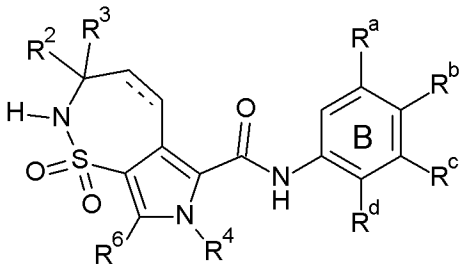
или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-A), (A), (A*), (B) или (C), описанным в данном документе, где R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, в частности, 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и фтора.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I-A), которые характеризуются, в частности, формулой (I-AA1) или формулой (I-AA2),



(I-AA1), или



(I-AA2),

где

кольцо B представляет собой фенил или 4-пиридил;

при этом в формуле (I-AA2) представляет собой одинарную или двойную связь;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R_3 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, в частности, водород или метил;

R^4 представляет собой C_1-C_3алкил, в частности, метил;

R^6 представляет собой водород или метил;

R^7 выбран из группы, состоящей из моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, $-C(=O)OC_1$-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

R^a выбран из водорода и галогена, в частности, водорода;

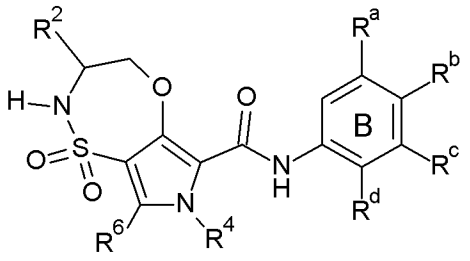
R^b отсутствует, если кольцо B представляет собой пиридил, или представляет собой водород или галоген, в частности, галоген, если кольцо B представляет собой фенил;

R^c выбран из галогена, CH_3, CHF_2, CF_3 и -CN;

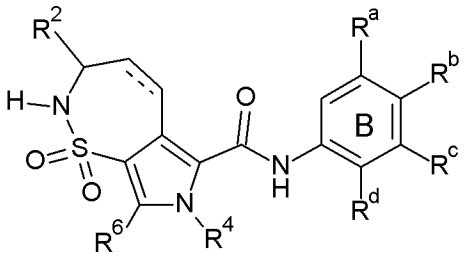
R^d выбран из водорода и галогена, в частности, водорода;

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I-A), которые характеризуются, в частности, формулой (I-A1) или формулой (I-A2),



(I-A1), или



(I-A2),

где

кольцо B представляет собой фенил или 4-пиридил;

при этом в формуле (I-A2) представляет собой одинарную или двойную связь;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^4 представляет собой C_1-C_3алкил, в частности, метил;

R^6 представляет собой водород или метил;

R^7 выбран из группы, состоящей из моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, $-C(=O)OC_1$-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

R^a выбран из водорода и галогена, в частности, водорода;

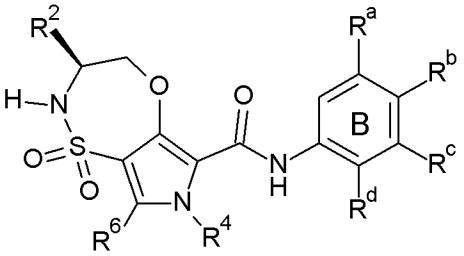
R^b отсутствует, если кольцо B представляет собой пиридил, или представляет собой водород или галоген, в частности, галоген, если кольцо B представляет собой фенил;

R^c выбран из галогена, CH_3, CHF_2, CF_3 и -CN;

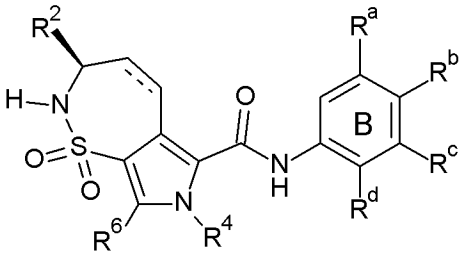
R^d выбран из водорода и галогена, в частности, водорода;

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-A), которые характеризуются, в частности, формулой (I-A1') или формулой (I-A2'),



(I-A1'), или



(I-A2'),

где

кольцо B представляет собой фенил или 4-пиридил;

при этом в формуле (I-A2) представляет собой одинарную или двойную связь;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил, C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8;

R^4 представляет собой C_1-C_3алкил, в частности, метил;

R^6 представляет собой водород или метил;

R^7 выбран из группы, состоящей из моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, $-C(=O)OC_1$-C_4алкила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

R^a выбран из водорода и галогена, в частности, водорода;

R^b отсутствует, если кольцо B представляет собой пиридил, или представляет собой водород или галоген, в частности, галоген, если кольцо B представляет собой фенил;

R^c выбран из галогена, CH_3, CHF_2, CF_3 и -CN;

R^d выбран из водорода и галогена, в частности, водорода;

или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-A), которые характеризуются, в частности, формулой (I-A1') или формулой (I-A2'), определенным в данном документе, где R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и метокси, в частности, -OH и фтора; кольцо B представляет собой фенил; R^a выбран из водорода и галогена;

R^b представляет собой водород или галоген, в частности, галоген; и R^c выбран из галогена, CH_3, CHF_2, CF_3 и -CN; и все другие переменные определены в данном документе.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к таким соединениям формулы (I-A), формулы (I-AA1), формулы (I-AA2), формулы (I-A1), формулы (I-A2), формулы (I-A1'), формулы (I-A2'), формулы (A), формулы (B) или формулы (C) или любой их подгруппе, которые упоминаются в любом из других вариантов осуществления, где применяется одно или несколько из следующих ограничений.

(a) Кольцо C состоит из 6-8 атомов, предпочтительно из 7 атомов.

(b) Y представляет собой линейный C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -OH.

(c) Y представляет собой линейный C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен -OH.

(d) R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора и/или -OH, при этом каждый из них выбран независимо. Предпочтительно R^2 представляет собой разветвленный

C_1-C_6алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора.

(e) R^2 представляет собой C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой -OH. В частности, R^2 представляет собой C_{1-6}алкил, замещенный одним -OH.

(f) R^2 представляет собой C_1-C_4алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора.

(g) R^2 представляет собой C_3-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора.

(h) R^3 представляет собой C_1-C_4алкил, в частности, метил.

(i) R^3 представляет собой C_1-C_4алкил, в частности, метил; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6алкила и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, при этом такой C_1-C_6алкил или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими R^8, где R^8 определен в данном документе.

(j) R^4 представляет собой C_1-C_3алкил, предпочтительно метил.

(k) R^b представляет собой водород или фтор.

(l) Каждый из R^b и R^c независимо выбран из водорода, фтора и -CN.

(m) Каждый из R^b и R^c независимо выбран из водорода или фтора.

(n) Каждый из R^b и R^c независимо выбран из фтора и -CN.

(o) R^a и/или R^d представляет собой водород.

(p) каждый из R^a и R^d представляет собой водород.

(q) R^b и/или R^c представляет собой фтор.

(r) R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, в частности, 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и фтора.

(s) R^1 представляет собой водород.

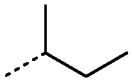
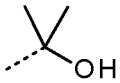
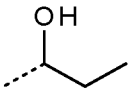
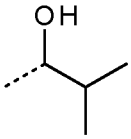
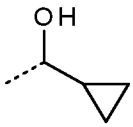
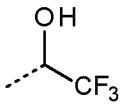
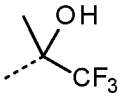
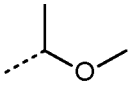
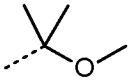
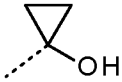
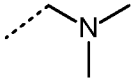
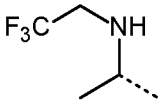
(t) 

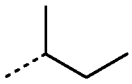
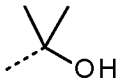
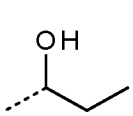
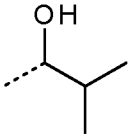
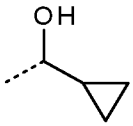
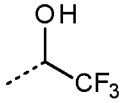
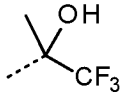
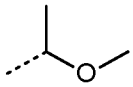
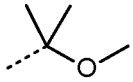
представляет собой фенил.

(u)  представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом галогена.

(v)  представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним атомом галогена, более предпочтительно по меньшей мере одним атомом фтора, еще более предпочтительно 2 атомами фтора.

(w) R^7 представляет собой 3-7-членное насыщенное кольцо, в частности, циклопропил.

(x) R^2 выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила,  , CF_3, CHF_2, CF_2CH_3,  , CH_2OH,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , CH_2OCH_3,  , и  ,  ,  , и  .

(y) R^2 выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила,  , CF_3, CF_2CH_3,  , CH_2OH,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

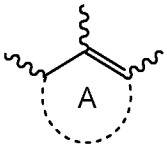
(z)  представляет собой фенил, и каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила.

(aa)  представляет собой фенил, и R^a выбран из водорода и галогена; R^b представляет собой водород или галоген, в частности, галоген; R^c выбран из галогена, CH_3, CHF_2, CF_3 и -CN; и R^d выбран из водорода и галогена, в частности, водорода.

(bb)  представляет собой фенил, и R^a выбран из водорода и галогена; R^b представляет собой водород или галоген, в частности, галоген; R^c выбран из галогена, CH_3, CF_3 и -CN; и R^d выбран из водорода и галогена, в частности, водорода.

Дополнительные комбинации любых вариантов осуществления также охватываются объемом настоящего изобретения.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A), определенному в данном документе, или его стереоизомерной или таутомерной форме, где

 представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил или гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирролила, тиофенила, пиразолила, фенила и пиридила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена;

 представляет собой фенил или пиридил;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой линейный C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -OH;

Z представляет собой кислород или одинарную связь;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и фтора;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_1-C_6алкила, необязательно замещенного 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо и -C(=O)OC_1-C_4алкила; C_1-C_3алкил-R^7; C_2-C_4алкинила; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома; при этом каждый из C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членное насыщенное кольцо или моноциклический арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями R^8;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный -OH; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, бензила и C_1-C_4алкила;

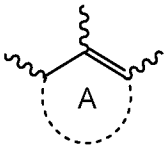
R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3}алкила; 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или -NR^9R^{10};

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила, C_1-C_4алкилоксиС$_1$-C_4алкилокси и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-A), определенному в данном документе, или его стереоизомерной или таутомерной форме, где



представляет собой моноциклический 5-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пирролила, тиофенила и пиразолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила;

представляет собой фенил или пиридил;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой линейный C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из фтора и -OH;

Z представляет собой кислород или одинарную связь;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_3алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и фтора; более конкретно, водорода;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_1-C_6алкила, необязательно замещенного одним, двумя, тремя или четырьмя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

-OH, фтора и метокси; C_1-C_3алкил-R^7; C_2-C_4алкинила; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, при этом кольцо выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидропиранила и пиперидинила; и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома, выбранных из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиримидинила, пиразинила, пиразолила, имидазолила и оксазолила; при этом каждый из C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца или моноциклического арила необязательно замещен одним или несколькими заместителями R^8;

R^3 представляет собой водород или C_{1-3}алкил, необязательно замещенный -OH; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропильного, оксетанильного, тетрагидрофуранильного, тетрагидропиранильного, пирролидинильного или пиперидинильного кольца, каждое из которых необязательно замещено бензилом;

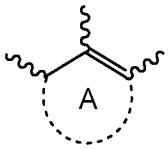
R^7 выбран из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразолила, имидазолила и оксазолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3}алкила; циклопропила; и $-NR^9R^{10}$;

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила, C_1-C_4алкилоксиС$_1$-C_4алкилокси и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-A), (A) или (A*), определенным в данном документе, где



выбран из группы, состоящей из пирролила, тиенила и пиразолила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, -CN и галогена.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям по настоящему изобретению, определенным в данном документе, где

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6алкила, необязательно замещенного 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и метокси; C_1-C_3алкил-R^7, необязательно замещенного -OH; гетероциклила, выбранного из пиперидинила и тетрагидропиранила, при этом каждый из них необязательно замещен C_1-C_4алкилом, который может быть необязательно замещен 1-3 заместителями, представляющими собой атом фтора; и арила или гетероарила, выбранного из группы, состоящей из фенила, пиридила, пиразинила, пиримидинила и оксазолила, каждый из которых необязательно замещен метилом;

при этом R^7 выбран из группы, состоящей из циклопропила, фенила, пиридила, оксазолила, пиразолила и имидазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из галогена и метила; и $-NR^9R^{10}$, где каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода, C_1-C_3алкила и C_1-C_3алкила, замещенного 1-3 заместителями, представляющими собой атом фтора;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный -OH; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропильного, оксетанильного, тетрагидрофуранильного или пирролидинильного кольца,

необязательно замещенного бензилом, в частности, оксетанильного или тетрагидрофуранильного кольца.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям по настоящему изобретению, определенным в данном документе, где

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1-C_6алкила, необязательно замещенного 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и фтора; C_1-C_3алкил-R^7, необязательно замещенного -OH;

пиперидинила или тетрагидропиранила, каждый из которых может быть необязательно замещен C_1-C_4алкилом, который может быть необязательно замещен 1-3 заместителями, представляющими собой атом фтора;

фенила, пиридила, пиразинила, пиримидинила, оксазолила, каждый из которых необязательно замещен метилом;

при этом R^7 выбран из циклопропила, фенила, пиридила, оксазолила, пиразолила и имидазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, при этом каждый из них независимо выбран из галогена и метила; и $-NR^9R^{10}$, где каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием циклопропильного, оксетанильного или тетрагидрофуранильного, в частности, оксетанильного или тетрагидрофуранильного кольца.

Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединение или его стереоизомерную или таутомерную форму с формулой, представленной в разделе синтеза соединений, и активность которых приведена в таблице 1.

Определения

Термин "арил" обозначает моноциклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее атомы углерода и атомы водорода. Если это указано, такое ароматическое кольцо может включать один или несколько гетероатомов (в таком случае

оно также называется гетероарилом), предпочтительно, 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, предпочтительно азота. Как хорошо известно специалистам в данной области, гетероарильные кольца имеют менее ароматический характер, чем их полностью углеродные аналоги. Таким образом, применительно к целям настоящего изобретения гетероарильная группа должна иметь ароматическую природу только в некоторой степени. Иллюстративные примеры арильных групп представляют собой необязательно замещенный фенил. Иллюстративные примеры гетероарильных групп согласно настоящему изобретению включают необязательно замещенный пиррол, пиридин и имидазол. Таким образом, выражение "моноциклический арил, необязательно содержащий один или несколько гетероатомов, например, один или два гетероатома", относится, например, к 5- или 6-членной арильной или гетероарильной группе, такой как без ограничения, фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил и оксазолил.

Термины "C_{1-x}алкил" и "C_1-C_xалкил" можно применять взаимозаменяемо.

Термин "C_{1-10}алкил", "C_{1-6}алкил", "C_{1-3}алкил" в качестве группы или части группы относится к гидрокарбильному радикалу формулы C_nH_{2n+1}, где n представляет собой число в диапазоне от 1 до 10, от 1 до 6 или от 1 до 3. Например, в случае если C_{1-3}алкил связан с дополнительным радикалом, он относится к формуле C_nH_{2n}. C_{1-3}алкильные группы содержат от 1 до 3 атомов углерода, более предпочтительно 1-2 атома углерода. C_{1-3}алкил включает все линейные или разветвленные алкильные группы с 1-3 атомами углерода, и, таким образом, включает такие как, например, метил, этил, *н*-пропил и *изо*-пропил.

C_{1-4}алкил в качестве группы или части группы означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как группа, определенная для C_{1-3}алкила, а также бутил и т. п.

C_{1-6}алкил и C_{2-6}алкил в качестве группы или части группы определяет насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода или от

2 до 6 атомов углерода, такие как группы, определенные для C_{1-4}алкила, и пентил, гексил, 2-метилбутил и т. п.

Термин "C_{1-7}алкандиил" в качестве группы или части группы определяет двухвалентные насыщенные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 7 атомов углерода, такие как, например, метандиил, этандиил, пропандиил, бутандиил, пентандиил, гександиил и гептандиил.

Термин "C_{2-7}алкендиил" в качестве группы или части группы определяет двухвалентные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 2 до 7 атомов углерода и содержащие по меньшей мере одну двойную связь, предпочтительно одну двойную связь, такие как этендиил, пропендиил, бутендиил, пентендиил, гексендиил и гептендиил и т. п.

Термин "C_3-C_4циклоалкил" является общим для циклопропила и циклобутила.

Используемый в данном документе термин "3-7-членное насыщенное кольцо" обозначает насыщенный циклический углеводород (циклоалкил) с 3, 4, 5, 6 или 7 атомами углерода и является общим для циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

Такое насыщенное кольцо необязательно содержит один или несколько гетероатомов (также оно называется гетероциклилом), так что по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из N, O и S, в частности, из N и O. Примеры включают оксетанил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, морфолинил, тиолан-1,1-диоксид и пирролидинил. Предпочтительными являются насыщенные циклические углеводороды с 3 или 4 атомами углерода и 1 атомом кислорода. Примеры включают оксетанил и тетрагидрофуранил.

Следует отметить, что в рамках определений, используемых во всем описании, могут встречаться различные изомеры разнообразных гетероциклов. Например, пирролил может представлять собой 1H-пирролил или 2H-пирролил.

Термины "галогено" и "галоген" являются общими для фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительными галогенами являются бром, фтор и хлор.

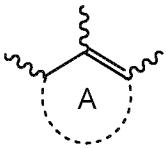
Термин "гетероатом" относится к атому, отличному от углерода или водорода, в структуре кольца или насыщенного остова, определенного в данном документе. Типичные гетероатомы включают N(H), O, S.

Термин *R и *S, изображенный в структурной формуле, обозначает, что рацемическую смесь соединения разделили на 2 его энантиомера. Первый элюированный энантиомер обозначен *R, и второй элюированный энантиомер обозначен *S. Следовательно, как *R, так и *S обозначают конкретный выделенный энантиомер, но конформация его стереоцентров не установлена.

Также следует отметить, что положения радикалов в любом фрагменте молекулы, используемом в определениях, могут находиться в любом месте такого фрагмента при условии, что он является химически стабильным. К примеру, пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

Термин 

или кольцо B представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота. Следовательно, кольцо B также может называться фенилом или пиридилом.

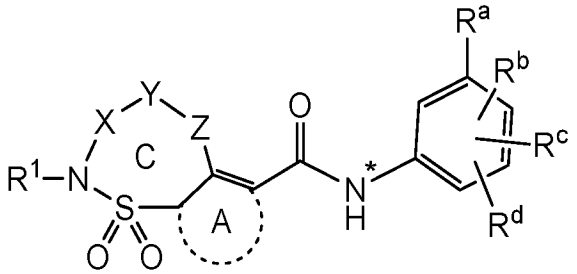


представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена. Такие моноциклические 5- или 6-членные арильные или гетероарильные группы, определенные в данном документе, включают без ограничения фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, тиенил, пиразолил, имидазолил и оксазолил. Кольцо A альтернативно может быть изображено несущим необязательные заместители C_1-C_3алкил, C_3-C_4циклоалкил, -CN и галоген в конкретных положениях, определенных в данном

документе, при этом такие заместители называются соответственно R^4, R^5 и R^6.

Линии, проведенные от заместителей к кольцевым системам, указывают на то, что связь может быть присоединена к любому из подходящих атомов кольца.

Положения, указанные в кольце B (например, *орто, мета* и/или *пара*), указаны относительно связи, соединяющей арил B с основной структурой. Примером, касающимся положения *мета* R^a, является расположение, указанное относительно азота (*), соединенного с основной структурой, как показано в формуле (A*).



(A*)

Если какая-либо переменная (например, галоген или C_{1-4}алкил) встречается в каком-либо компоненте более одного раза, то каждое определение является независимым.

Выражение "один или несколько заместителей" относится, в частности, к 1, 2, 3, 4 или более заместителям, конкретно к 1, 2, 3 или 4 заместителям, более конкретно к 1, 2 или 3 заместителям.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только в случае если такие комбинации приводят в результате к получению химически стабильных соединений. "Стабильное соединение" предназначено для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси и составление в терапевтическое средство.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (I-A), (A), (B), (C) являются такими, в которых противоион является фармацевтически или физиологически приемлемым. Однако соли, имеющие фармацевтически неприемлемый противоион, могут также находить применение, например, в получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения формулы (I-A), (A), (B),

(C). Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые или физиологически переносимые формы солей присоединения, которые могут образовывать соединения по настоящему изобретению, можно беспрепятственно получать с помощью соответствующих кислот, таких как, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота; серная; серная с образованием гемисульфатов, азотная; фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, аспарагиновая, додецилсерная, гептановая, гексановая, никотиновая, пропановая, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, *п*-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, *п*-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы солей присоединения кислоты можно превращать в форму свободного основания с помощью обработки соответствующим основанием.

Термин "сольват" включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые могут быть образованы из соединений по настоящему изобретению. Примерами таких продуктов присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и т. п.

Данные соединения могут также существовать в их таутомерных формах. Например, таутомерными формами амидных групп (-C(=O)-NH-) являются иминоспирты (-C(OH)=N-). Подразумевается, что таутомерные формы, хотя они явно и не указаны в представленных в настоящем документе структурных формулах, включены в объем настоящего изобретения.

Выражение "стереохимически изомерные формы соединений по настоящему изобретению", применяемое в настоящем документе выше, определяет все возможные соединения, составленные из одних и тех же атомов, связанных с помощью такой же последовательности связей, однако имеющие разные пространственные структуры, не

являющиеся взаимозаменяемыми, которыми могут обладать соединения по настоящему изобретению. Если не упомянуто или не указано иное, химическое обозначение соединения охватывает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, которыми может обладать указанное соединение. Указанная смесь может содержать все диастереомеры и/или энантиомеры с основной молекулярной структурой указанного соединения. Подразумевается, что все стереохимически изомерные формы соединений по настоящему изобретению как в чистом виде, так и в смеси друг с другом предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

Чистые стереоизомерные формы упомянутых в настоящем документе соединений и промежуточных соединений определяются как изомеры, по сути не содержащие других энантиомерных или диастереомерных форм одной и той же основной молекулярной структуры указанных соединений или промежуточных продуктов. В частности, термин 'стереоизомерно чистый' относится к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от по меньшей мере 80% (т. е. минимум 90% одного изомера и максимум 10% других возможных изомеров) до стереоизомерного избытка 100% (т. е. 100% одного изомера и отсутствие другого), более конкретно, к соединениям или промежуточным соединениям, характеризующимся стереоизомерным избытком от 90% до 100%, еще более конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком от 94% до 100%, и наиболее конкретно, характеризующимся стереоизомерным избытком от 97% до 100%. Термины 'энантиомерно чистый' и 'диастереомерно чистый' следует понимать подобным образом, но в таком случае в отношении соответственно энантиомерного избытка или диастереомерного избытка рассматриваемой смеси.

Чистые стереоизомерные формы соединений и промежуточных продуктов по настоящему изобретению можно получать путем применения известных в данной области техники процедур. Например, энантиомеры можно отделять друг от друга с помощью селективной кристаллизации их диастереомерных солей с оптически активными кислотами или основаниями. Их примерами являются винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота

и камфорсульфоновая кислота. В качестве альтернативы энантиомеры можно разделять с помощью хроматографических методик с применением хиральных неподвижных фаз. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Предпочтительно, если требуется определенный стереоизомер, то указанное соединение будет синтезировано с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно применяют энантиомерно чистые исходные вещества.

Стереомерные формы соединений формулы (I-A), (A), (B) или (C) можно получать отдельно традиционными способами. Подходящими способами физического разделения, которые можно преимущественно применять, являются, например селективная кристаллизация и хроматография, например, колоночная хроматография.

Подразумевается, что настоящее изобретение также включает все изотопы атомов, встречающиеся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве примера без ограничения, водород включает изотопы, представляющие собой тритий и дейтерий. Углерод включает изотопы C-13 и C-14.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически или профилактически эффективное количество описанного в настоящем документе соединения формулы (I-A) или формулы (A), (B) или (C) и фармацевтически приемлемый носитель. Профилактически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для предупреждения HBV-инфекции у субъектов, подвергающихся риску инфицирования. Терапевтически эффективное количество в данном контексте представляет собой количество, достаточное для стабилизации HBV-инфекции, для ослабления HBV-инфекции или для устранения HBV-инфекции у инфицированных субъектов. В еще одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения описанной в настоящем документе фармацевтической композиции, который

включает тщательное перемешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически или профилактически эффективным количеством соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C), как описано в настоящем документе.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению или любая их подгруппа могут быть составлены в различные фармацевтические формы для целей введения. В качестве подходящих композиций можно отметить все композиции, обычно применяемые для системно вводимых лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения или в форме сольвата, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требующегося для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции были представлены в единичной лекарственной форме, подходящей, в частности, для введения пероральным, ректальным, чрескожным путем или путем парентеральной инъекции. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы, можно использовать любую общепринятую фармацевтическую среду, такую как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п.; или твердые носители, такие как виды крахмала, виды сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. За счет простоты введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых применяются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет включать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель

представляет собой физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования непосредственно перед применением в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Соединения по настоящему изобретению также могут вводиться посредством пероральной ингаляции или инсуффляции в форме раствора, суспензии или сухого порошка с применением любой системы доставки, известной в данной области техники.

Особенно предпочтительным является составление вышеупомянутых фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые или покрытые оболочкой таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакетики с порошком, облатки, растворы или суспензии для инъекций и т. п., а также их отдельные множества.

Соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) являются активными в качестве ингибиторов цикла репликации HBV и могут применяться в лечении и профилактике HBV-инфекции или заболеваний, вызванных HBV. Последние включают прогрессирующий фиброз печени, воспаление и некроз, приводящие к циррозу, терминальной стадии заболевания печени, а также гепатоклеточной

карциноме. HBV действует в качестве вируса-хелпера для HDV, который заражает только субъектов, страдающих HBV-инфекцией. Таким образом, в конкретном варианте осуществления указанные соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) можно применять в лечении и/или профилактике коинфекции HBV/HDV или заболеваний, связанных с коинфекцией HBV/HDV.

За счет их противовирусных свойств, в частности, их свойств, направленных против HBV, соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любая их подгруппа являются пригодными в ингибировании цикла репликации HBV, в частности, при лечении теплокровных животных, в частности, людей, инфицированных HBV, а также при профилактике HBV-инфекций. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения теплокровного животного, в частности, человека, инфицированного HBV или подвергающегося риску инфицирования HBV, при этом указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C). В конкретном варианте осуществления теплокровное животное, в частности, человек, может быть коинфицировано HBV/HDV, или подвергаться риску коинфицирования HBV/HDV.

Таким образом, описанные в настоящем документе соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) можно применять в качестве медицинского средства, в частности, в качестве медицинского средства для лечения или предупреждения HBV-инфекции. Указанное применение в качестве медицинского средства или способ лечения включают систематическое введение субъектам, инфицированным HBV, или субъектам, восприимчивым к HBV-инфекции, количества, эффективного для борьбы с состояниями, вызванными HBV-инфекцией, или количества, эффективного для предупреждения HBV-инфекции. В конкретном варианте осуществления указанная HBV-инфекция представляет собой, в частности, коинфекцию HBV/HDV.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к применению соединений по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения HBV-

инфекции. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединений по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики коинфекции HBV/HDV.

В общем предполагается, что противовирусное эффективное суточное количество должно составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг веса тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы с соответствующими интервалами на протяжении дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любой его подгруппы, описанной в данном документе, с другими средствами против HBV. Термин "комбинация" может относится к продукту или набору, содержащему (a) соединение формулы (I-A), (A), (B) или (C), определенное выше, и (b) по меньшей мере одно другое соединение/средство, способное лечить HBV-инфекцию (в данном документе обозначено как средство против HBV), в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении инфекций, вызываемых HBV. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любой его подгруппы по меньшей мере с одним средством против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любой его подгруппы по меньшей мере с двумя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C), или любой его подгруппы по меньшей мере с тремя средствами против HBV. В конкретном варианте осуществления

настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любой его подгруппы по меньшей мере с четырьмя средствами против HBV.

Термин "средство против HBV" также включает соединения, которые представляют собой терапевтические нуклеиновые кислоты, антитела или белки либо в их естественной форме, либо химически модифицированные и/или стабилизированные. Термин "терапевтическая нуклеиновая кислота" включает без ограничения нуклеотиды и нуклеозиды, олигонуклеотиды, полинуклеотиды, неограничивающие примеры которых включают антисмысловые олигонуклеотиды, miRNA, siRNA, shRNA, терапевтические векторы и компоненты для редактирования ДНК/РНК.

Термин "средство против HBV" также включает соединения, способные лечить HBV-инфекцию посредством иммуномодуляции. Примерами иммуномодуляторов являются интерферон-α (IFN-α), пегилированный интерферон-α или стимуляторы врожденной иммунной системы, такие как агонисты толл-подобного рецептора 7 и/или 8 и терапевтические или профилактические вакцины. Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к комбинациям соединения формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любой его подгруппы, описанной в настоящем документе, с иммуномодулирующим соединением, более конкретно с агонистом толл-подобного рецептора 7 и/или 8.

Дополнительный противовирусный препарат(ы) против HBV может быть выбран, например, из терапевтических вакцин; терапевтических/антисмысловых олигонуклеотидов РНК-интерференции (siRNA, ddRNA, shRNA); иммуномодуляторов (агонистов TLR (агонистов TLR7, TLR8 или TLR9); агонистов STING; модуляторов RIG-I; модуляторов NKT; агонистов IL; интерлейкина или других иммуноактивных белков, терапевтических и профилактических вакцин и модуляторов иммунных контрольных точек); ингибиторов входа HBV; модуляторов cccDNA; ингибиторов/модуляторов сборки капсида; средств прицельного действия против корового белка или белка X; нуклеотидных аналогов; нуклеозидных аналогов; интерферонов или модифицированных интерферонов; противовирусных препаратов против

HBV отличного или неизвестного механизма действия; ингибиторов циклофилина и ингибиторов высвобождения sAg.

В частности, комбинацию известных ранее средств против HBV, таких как интерферон-α (IFN-α), пегилированный интерферон-α, 3TC, тенофовир, ламивудин, энтекавир, телбивудин и адефовир или их комбинация, и соединение формулы (I-A), (A), (B) или (C) или любой его подгруппы можно применять в качестве лекарственного препарата в комбинированной терапии.

Конкретные примеры такого противовирусного препарата(ов) против HBV включают без ограничения:

- терапевтические средства РНК-интерференции (RNAi): TKM-HBV (также известный как ARB-1467), ARB-1740, ARC-520, ARC-521, BB-HB-331, REP-2139, ALN-HBV, ALN-PDL, LUNAR-HBV, GS3228836 и GS3389404;

- ингибиторы входа HBV: Мирклудекс B, IVIG-Tonrol, GC-1102;

- ингибиторы/модуляторы капсида HBV, средства прицельного действия против корового белка или белка X, прямые ингибиторы cccDNA, ингибиторы образования cccDNA или эпигенетические модификаторы cccDNA: BAY 41-4109, NVR 3-778, GLS-4, NZ-4 (также известный как W28F), Y101, ARB-423, ARB-199, ARB-596, JNJ-56136379, ASMB-101 (также известный как AB-V102), ASMB-103, CHR-101, CC-31326; AT-130;

- ингибиторы полимеразы HBV: энтекавир (бараклуд, энтавир), ламивудин (3TC, Зеффикс, Гептовир, Эпивир и Эпивир-HBV), телбивудин (Tyzeka, Себиво), клевудин, безифовир, адефовир (Гепсера), тенофовир (в частности, тенофовир дизопроксил фумарат (Виреад), тенофовир алафенамид фумарат (TAF)), тенофовир дизопроксил оротат (также известный как DA-2802), тенофовир дизопроксил аспартат (также известный как CKD-390), AGX-1009 и CMX157);

- зидовудин, диданозин, залцитабин, ставудин и абакавир;

- ингибиторы циклофилина: OCB-030 (также известный как NVP-018), SCY-635, SCY-575 и CPI-431-32;

- динуклеотиды: SB9200;

- соединения отличного или неизвестного механизма действия, такие как без ограничения AT-61 ((E)-N-(1-хлор-3-оксо-1-фенил-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)бензамид), ((E)-N-(1-бром-1-(2-метоксифенил)-3-оксо-3-(пиперидин-1-ил)проп-1-ен-2-ил)-4-нитробензамид) и подобные аналоги; REP-9AC (также известный как REP-2055), REP-9AC' (также известный как REP-2139), REP-2165 и HBV-0259;

- агонисты TLR (TLR7, 8 и/или 9): RG7795 (также известный как RO-6864018), GS-9620, SM360320 (9-бензил-8-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)аденин) и AZD 8848 (метил-[3-({[3-(6-амино-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пирин-9-ил)пропил][3-(4-морфолинил)пропил]амино}метил)фенил]ацетат); ARB-1598;

- модуляторы RIG-I: SB-9200;

- ингибитор SMAC: бириналант

- ингибиторы контрольных точек: BMS-936558 (Опдиво (ниволумаб)), KEYTRUDA® (пембролизумаб);

-терапевтические вакцины: HBsAG-HBIG, HB-Vac, ABX203, NASVAC, GS-4774, GX-110 (также известный как HB-110E), CVI-HBV-002, RG7944 (также известный как INO-1800), TG-1050, FP-02 (Hepsyn-B), AIC649, VGX-6200, KW-2, TomegaVax-HBV, ISA-204, NU-500, INX-102-00557 HBV MVA, PepTcell;

- агонисты IL и иммуноактивные белки: INO-9112; рекомбинантный IL12;

- интерфероны: интерферон альфа (IFN-α), интерферон альфа-2a, рекомбинантный интерферон альфа-2a, пэгинтерферон альфа-2a (Pegasys), интерферон альфа-2b (Intron A), рекомбинантный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2b XL, пэгинтерферон альфа-2b, гликозилированный интерферон альфа-2b, интерферон альфа-2c, рекомбинантный интерферон альфа-2c, интерферон бета, интерферон бета-1a, пэгинтерферон бета-1a, интерферон дельта, интерферон лямбда (IFN-λ), пэгинтерферон лямбда-1, интерферон омега, интерферон тау, интерферон гамма (IFN-γ), интерферон alfacon-1, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, альбинтерферон альфа-2b, BLX-883, DA-3021, P1101 (также известный как AOP2014), PEG-infergen, Belerofon, INTEFEN-IFN,

слитый белок альбумин/интерферон альфа 2a, rHSA-IFN альфа 2a, rHSA-IFN альфа 2b, PEG-IFN-SA, интерферон альфа biobetter; в частности, пэгинтерферон альфа-2a, пэгинтерферон альфа-2b, гликозилированный интерферон альфа-2b, пэгинтерферон бета-1a и пэгинтерферон лямбда-1; более конкретно, пэгинтерферон альфа-2a;

- средство прицельного действия против HDV: лонафарниб.

В дополнительном варианте осуществления дополнительное противовирусное соединение против HBV выбрано из соединений, раскрытых в WO2013102655, WO2013174962, WO2014033167, WO2014033170, WO2014033176, WO2014131847, WO2014161888, WO2014184350, WO2014184365, WO2015011281, WO2015059212, WO2015118057, WO2013/096744, WO2014/165128, WO2015/073774, WO2015/109130.

В дополнительном варианте осуществления дополнительное противовирусное соединение против HBV выбрано из соединений на основе остова HAP, в частности, из раскрытых у Roche US20160083383, в частности, соединений 19, 21, 22, 25, 27, 30, 34, 36; 38, 42, 43, 54, 55, 59, 62, 73, 76, 82B, 86B, 87B, 88B и 91B WO2014184328, WO2014037480, US20150252057, WO2015132276(A1), WO 2013144129.

Medshine Discovery Inc

WO 2015180631

Sunshine lake pharma co

WO 2015144093

ОБЩИЙ СИНТЕЗ

Подразумевается, что заместители, представленные в данном разделе общего синтеза как $R^{a,b,c,d}$ или R^1, включают любой заместитель или реакционноспособные частицы, подходящие для преобразования в любой из заместителей $R^{a,b,c,d}$ или R^1 согласно настоящему изобретению без излишних затруднений для специалиста в данной области.

Возможный синтез соединения общей формулы (I) описан на схемах 1, 2, 3 и 4.

Соединение общей формулы (II) можно вводить в реакцию с амином общей формулы (III), где X имеет значение, определенное в формуле изобретения, например, с C_1-C_6алкандиилом, необязательно

замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо, например, в органическом растворителе, таком как ацетонитрил или DCM, возможно в присутствии органического основания, как, например, триэтиламин или DIPEA, или неорганического основания, как, например, бикарбонат натрия. Образованное соединение общей формулы (IV) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при условиях реакции Хека с лигандом, таким как бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) до соединения общей формулы (V). Соединение общей формулы (IV) также можно вводить в реакцию с аллилтрифторборатом калия при условиях реакции Сузуки с лигандом, таким как бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) в присутствии неорганического основания, такого как Cs_2CO_3, с получением смеси соединения общей формулы (VII) и соединения общей формулы (VIII). Соединение общей формулы (VII) или соединение общей формулы (VIII) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при условиях метатезиса с использованием катализатора, подобного катализатору Граббса 2-го поколения, с образованием в результате соединения общей формулы (V). Соединение общей формулы (V) можно вводить в реакцию с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с образованием в результате соединения общей формулы (Ia), где Y^* представляет собой алкендиил, и Z представляет собой одинарную связь. При помощи гидрирования двойной связи образуется соединение общей формулы (Ib), где Y^{**} представляет собой алкандиил, и Z представляет собой одинарную связь. В качестве альтернативы, амид может быть образован посредством традиционных способов, известных специалисту в данной области техники, как, например, без ограничения с помощью кислоты и реагента сочетания, подобного HATU, или с помощью активации до хлорангидрида и осуществления реакции с амином общей формулы (VI).

Соединение общей формулы (IV) также можно вводить в реакцию с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как,

например, THF, с образованием в результате соединения общей формулы (XXXIV). Образованное соединение общей формулы (XXXIV) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при условиях реакции Хека с лигандом, подобным бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0), до соединения общей формулы (Ia), где Y^* представляет собой алкендиил, и Z представляет собой одинарную связь.

Соединение общей формулы (II) можно вводить в реакцию с аминоспиртом общей формулы (XXXI), где X имеет значение, определенное в формуле изобретения, например, с C_1-C_6алкандиилом, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо, например, в органическом растворителе, подобном ацетонитрилу или DCM, возможно в присутствии органического основания, как, например, триэтиламин или DIPEA, или неорганического основания как, например, бикарбонат натрия. Образованное соединение общей формулы (XXXII) можно окислять в растворителе, подобном THF, с использованием окислителя, подобного 2-йодоксибензойной кислоте, с получением в результате соединения общей формулы (XXXIII). Соединение общей формулы (XXXIII) можно вводить в реакцию при условиях реакции Виттига до соединения общей формулы (IV).

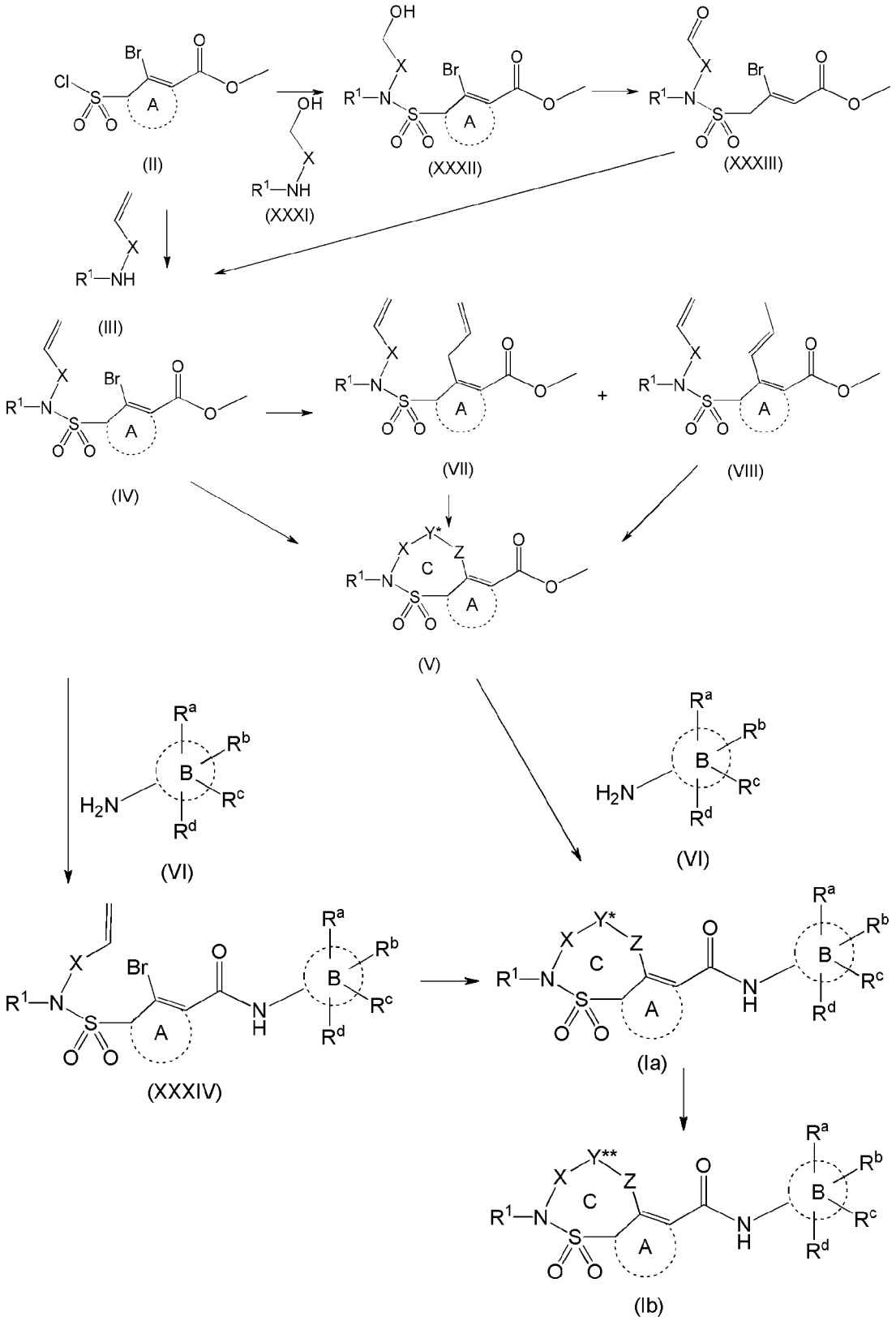
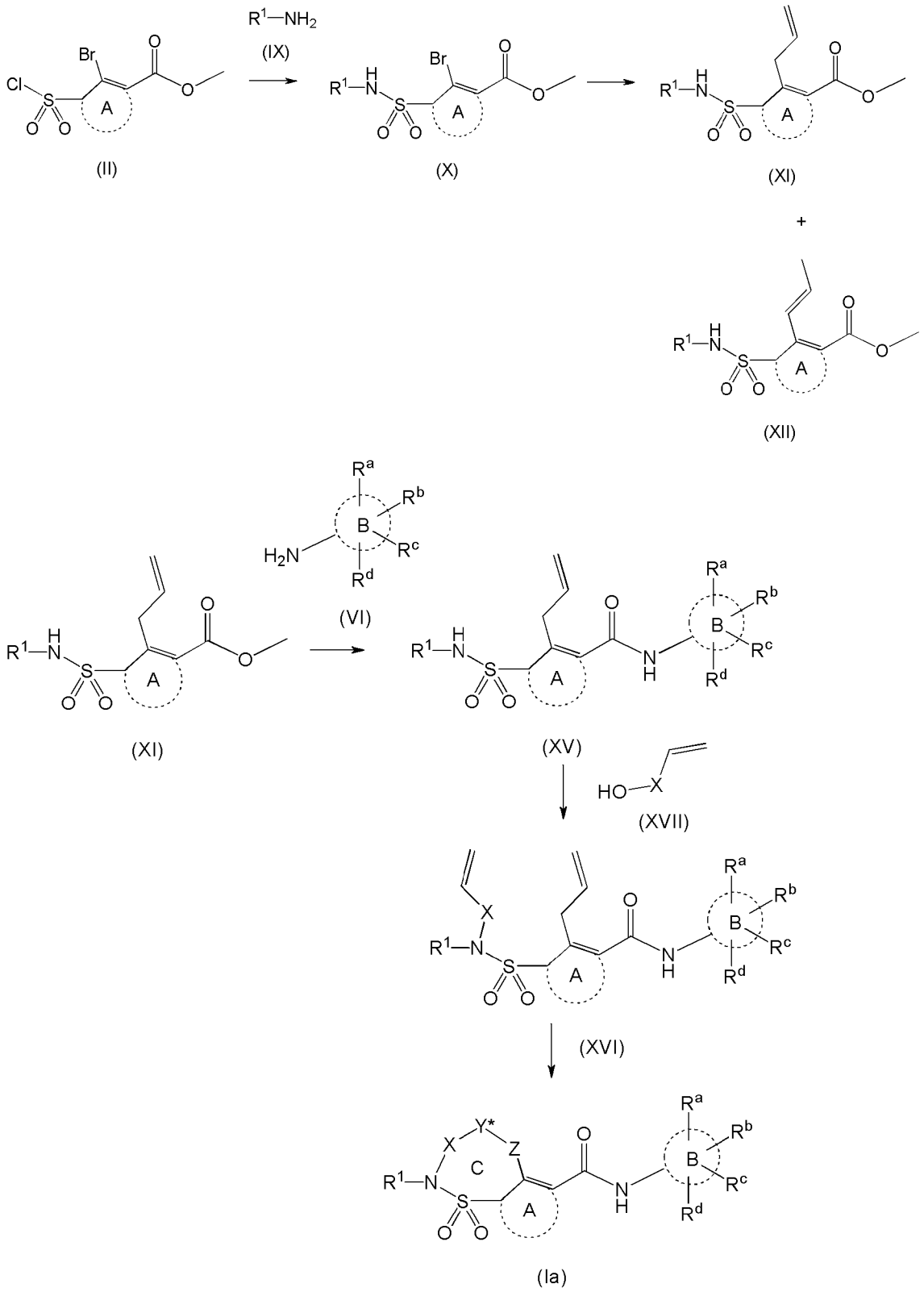


Схема 1

В качестве альтернативы, как описано на схеме 2, соединение формулы (II) можно вводить в реакцию с амином общей формулы

(IX), например, в органическом растворителе, подобном ацетонитрилу или DCM, возможно в присутствии органического основания, как, например, триэтиламин или DIPEA, или неорганического основания, как, например, бикарбонат натрия. Образованное соединение общей формулы (X) можно вводить в реакцию с аллилтрифторборатом калия при условиях реакции Сузуки с лигандом, подобным бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0), в присутствии неорганического основания, подобного Cs_2CO_3, с получением смеси соединения общей формулы (XI) и соединения общей формулы (XII). Соединение общей формулы (XI) или соединение общей формулы (XII) можно вводить в реакцию с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с образованием в результате соединения общей формулы (XIII) или общей формулы (XV). Соединение общей формулы (XIII) или соединение общей формулы (XV) можно вводить в реакцию при условиях реакции Мицунобу со спиртом общей формулы (XVII), где X имеет значение, определенное в формуле изобретения, например, с C_1-C_6алкандиилом, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо, с получением в результате соединения общей формулы (XIV) или соединения общей формулы (XVI). Соединение общей формулы (XIV) или соединение общей формулы (XVI) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при условиях метатезиса с использованием катализатора, подобного катализатору Граббса 2-го поколения, с образованием в результате соединения общей формулы (Ia), где Y^* представляет собой алкендиил, и Z представляет собой одинарную связь. При помощи гидрирования двойной связи образуется соединение общей формулы (Ib), где Y^{**} представляет собой алкандиил, и Z представляет собой одинарную связь.


R1—NH2
(IX)
(II)
(X)
(XI)
+
(XII)
(VI)
(XV)
(XVII)
(XVI)
(Ia)

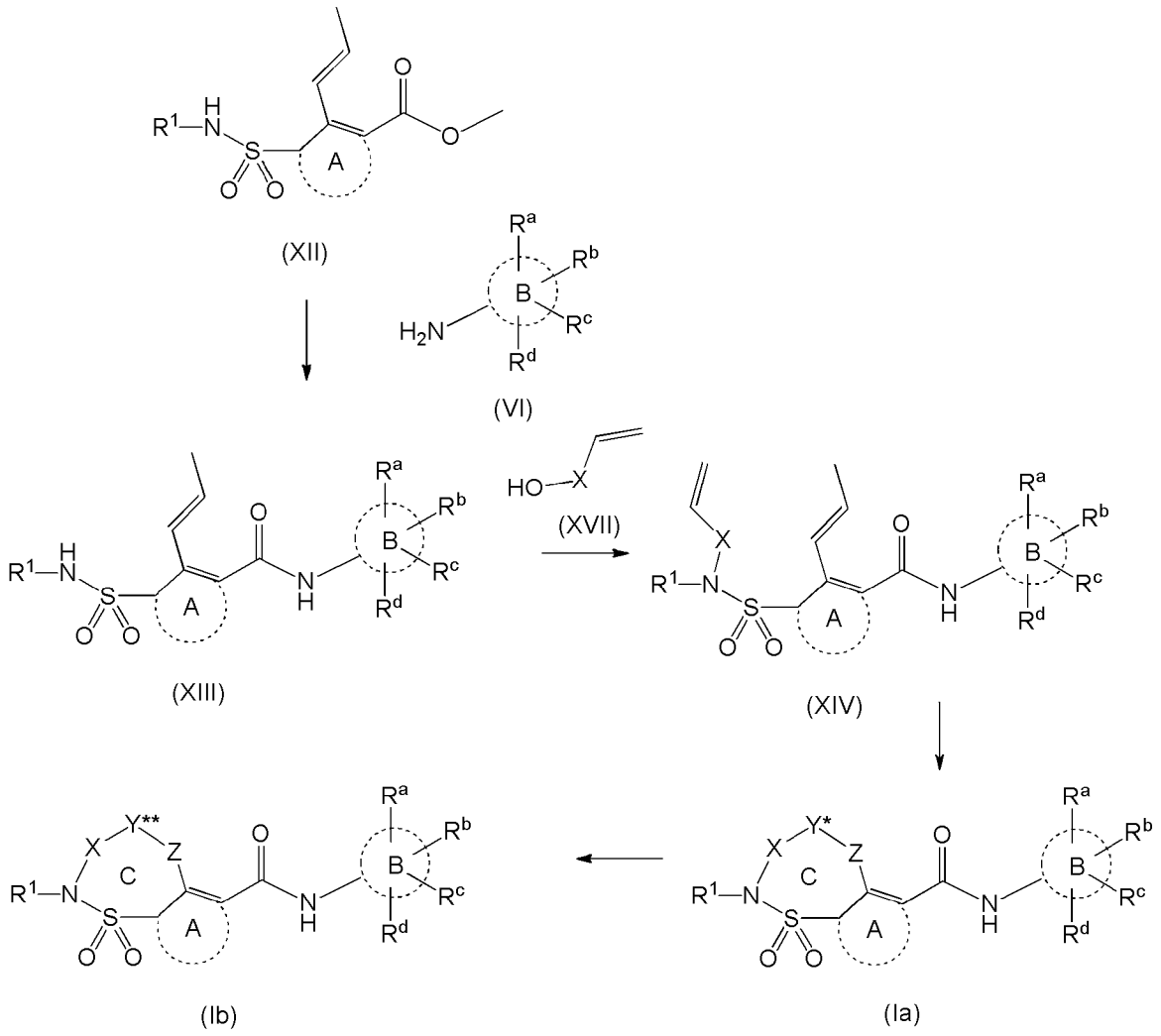


Схема 2

В качестве альтернативы, как описано на схеме 3, соединение формулы (XVIII) можно вводить в реакцию со спиртом общей формулы (XIX), например, в органическом растворителе, подобном THF или DCM, возможно в присутствии органического основания, как, например, триэтиламин или DIPEA, или неорганического основания, как, например, бикарбонат натрия. Образованное соединение общей формулы (XX) можно подвергнуть реакции сочетания с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF. Образованное соединение общей формулы (XXI) можно подвергнуть реакции замыкания кольца в присутствии основания, подобного CsF, с получением в результате соединения общей формулы (Ic), где Z представляет собой кислород.

Соединение формулы (XXII) можно вводить в реакцию со спиртом общей формулы (XIX), например, в смеси органического растворителя, подобного THF или DCM, с водой, возможно в присутствии органического основания, как, например, триэтиламин или DIPEA, или неорганического основания, как, например, карбонат натрия. Образованное соединение общей формулы (XXIII) можно подвергнуть реакции сочетания с амином общей формулы (VI) в присутствии активирующего реагента, как, например, HATU, и органического основания, подобного триэтиламину или DIPEA, с получением в результате соединения общей формулы (XXI).

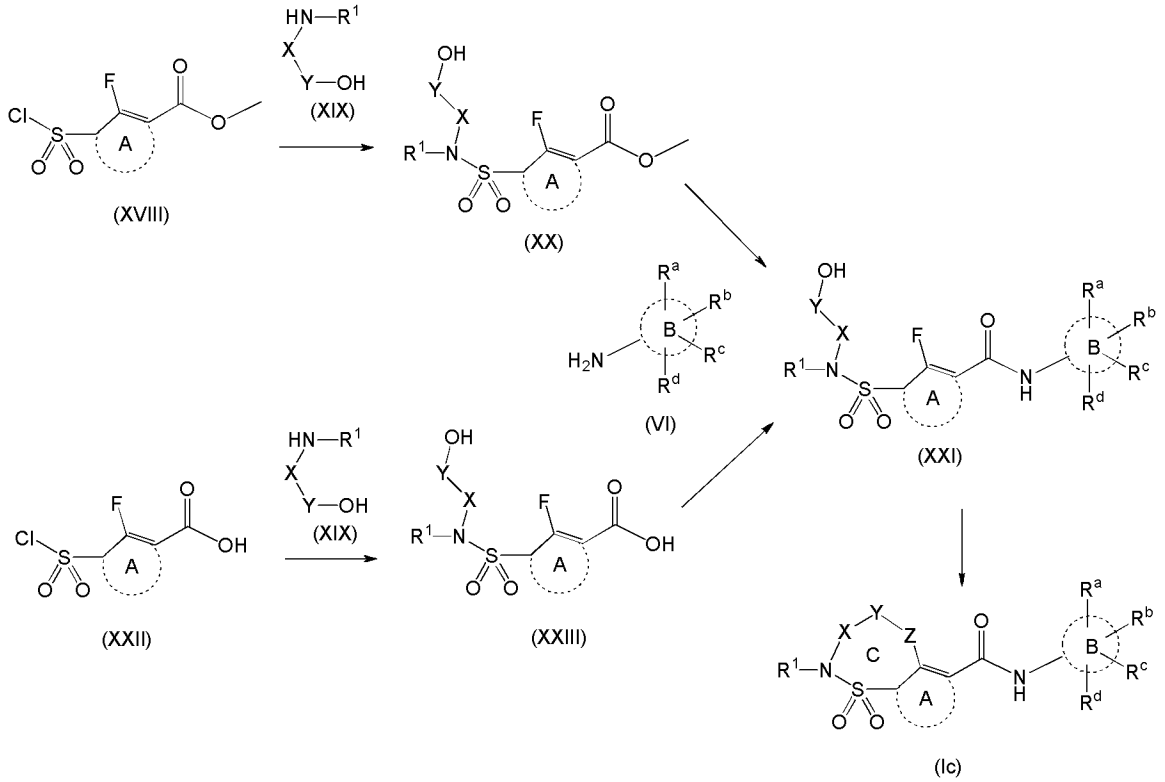


Схема 3

В качестве альтернативы, как описано на схеме 4, соединение формулы (II) можно обрабатывать аммиаком в растворителе, подобном диоксану, с получением в результате соединения общей формулы (XXIV). Образованное соединение (XXIV) можно подвергнуть реакции сочетания либо с 1-3-дикетоалканом, подобным пентан-2,4-диону или гептан-3,5-диону, с получением в результате соединения общей формулы (XXV), где Ry представляет собой C_1-C_4алкил, либо при условиях реакции Стилле со станнаном, подобным (Z)-1-этокси-2-(трибутилстаннил)этену, с получением в результате соединения

общей формулы (XXIX). Соединения общей формулы (XXV) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при кислотных условиях с применением кислоты, подобной TFA, до соединения общей формулы (XXVI), где Rz представляет собой C_1-C_4алкил. Соединения общей формулы (XXIX) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при кислотных условиях с применением кислоты, подобной TFA, до соединения общей формулы (XXVI), где Rz представляет собой водород. Образованное соединение общей формулы (XXVI) можно либо гидрировать с образованием соединения общей формулы (XXVII), либо подвергать реакции сочетания с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с получением в результате соединения общей формулы (XXX). Соединение общей формулы (XXVII) можно алкилировать, например, с помощью алкилбромида, с последующим проведением реакции сочетания с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с получением в результате соединения общей формулы (Ib), где Y^{**} представляет собой алкандиил, и Z представляет собой одинарную связь. Соединение общей формулы (XXX) можно гидрировать до соединения общей формулы (Id), где Y^{**} представляет собой алкандиил, и Z представляет собой одинарную связь. Соединение общей формулы (XXVII) можно подвергнуть реакции сочетания с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с получением в результате соединения общей формулы (Id), где Y^{**} представляет собой алкандиил, и Z представляет собой одинарную связь.

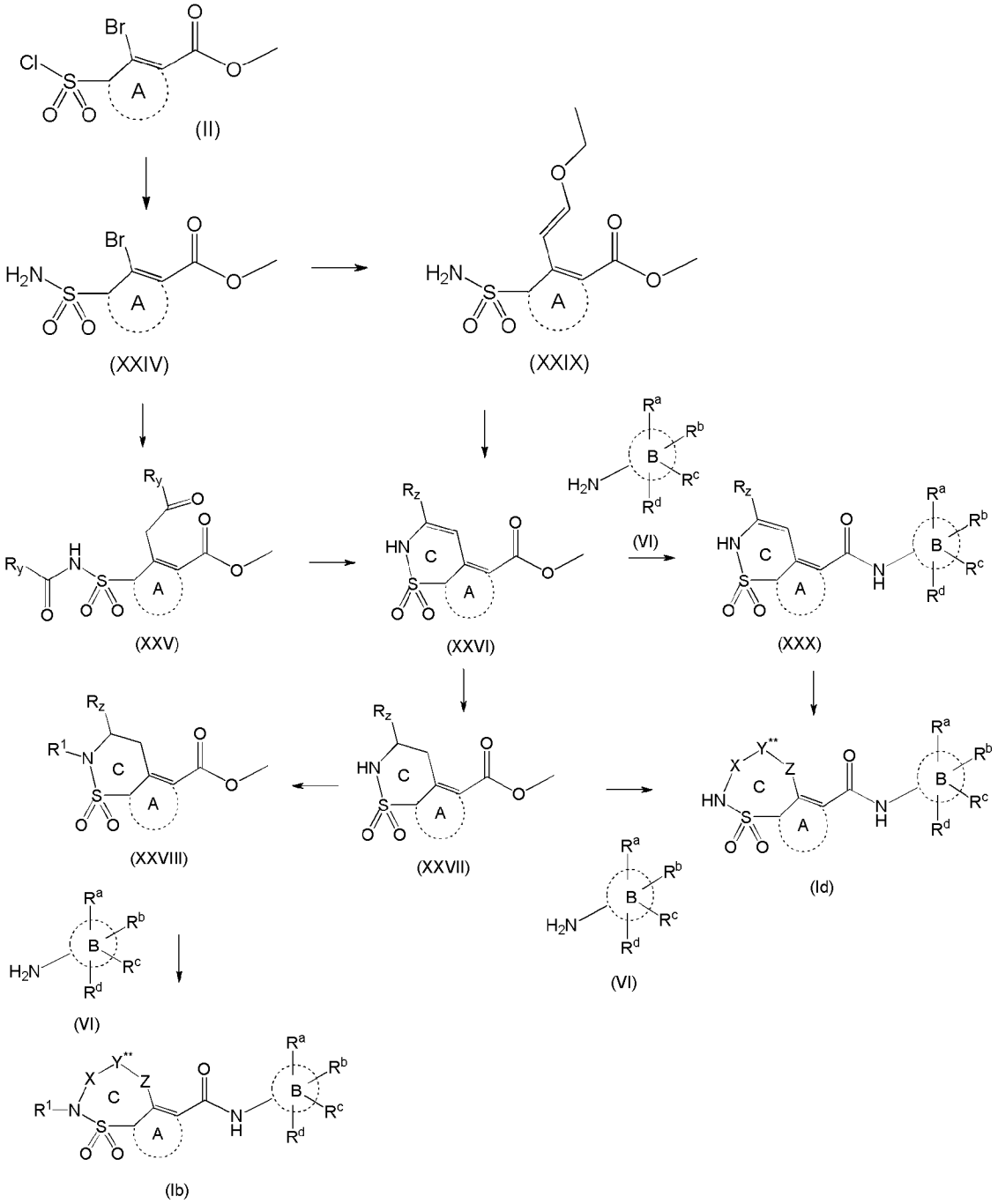


Схема 4

В качестве альтернативы, как описано на схеме 5, соединение формулы (XXXV) можно вводить в реакцию с соединением общей формулы (XXXVI), где X имеет значение, определенное в формуле изобретения, например, с C_1-C_6алкандиилом, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо, например, в растворителе, подобном DMF, при условиях реакции Сузуки с лигандом, подобным бис(три-*трет*-

бутилфосфин)палладий(0), в присутствии органического основания, подобного основанию Хунига. Образованное соединение общей формулы (XXXVII) можно восстанавливать при условиях действия катализатора с применением палладия на угле в атмосфере газообразного водорода. Образованное соединение общей формулы (XXXVIII) можно подвергать снятию защитной группы с использованием реагента, подобного этилендиамину, в растворителе, подобном н-бутанолу, с образованием соединения общей формулы (XXXIX). Соединение общей формулы (XXXIX) можно хлорсульфировать в присутствии хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида и затем подвергнуть реакции замыкания кольца посредством гашения в насыщенном водном растворе неорганического основания, подобного $NaHCO_3$ или Na_2CO_3, до соединения общей формулы (XXXX), где Y^{**} представляет собой алкандиил, и Z представляет собой одинарную связь. Соединение общей формулы (XXXX) можно вводить в реакцию с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с образованием в результате соединения общей формулы (Ib).

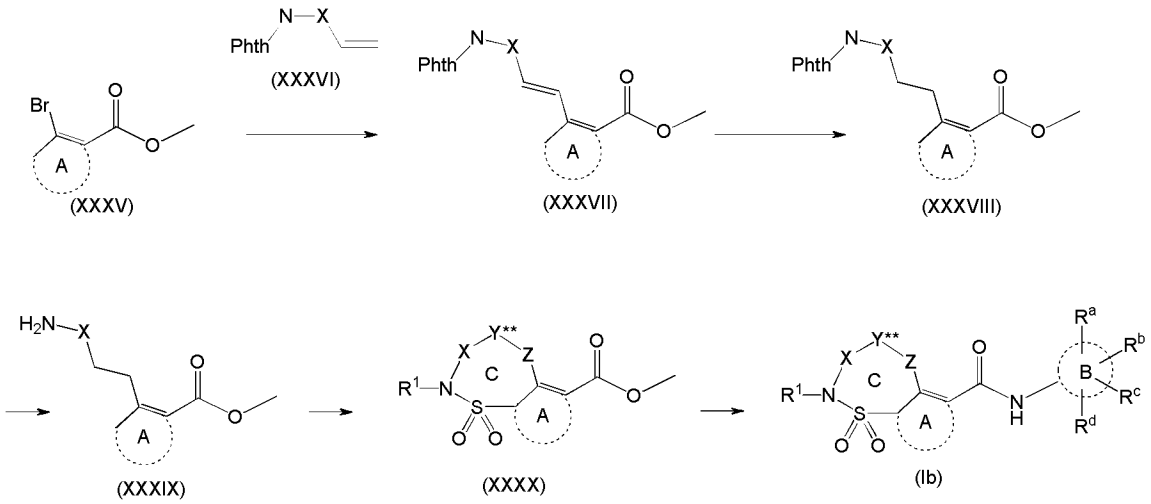


Схема 5

В качестве альтернативы, как описано на схеме 6, соединение формулы (XXXXI) можно вводить в реакцию с соединением общей формулы (XXXXII), где X имеет значение, определенное в формуле изобретения, например, с C_1-C_6алкандиилом, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из

которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо, например, в растворителе, подобном ACN, в присутствии органического основания, подобного основанию Хунига. Образованное соединение общей формулы (XXXXIII) можно подвергнуть реакции замыкания кольца при условиях Мицунобу. После снятия защитной группы с образованного соединения общей формулы (XXXXIV) и проведения реакции с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, может образовываться соединение общей формулы (Ic).

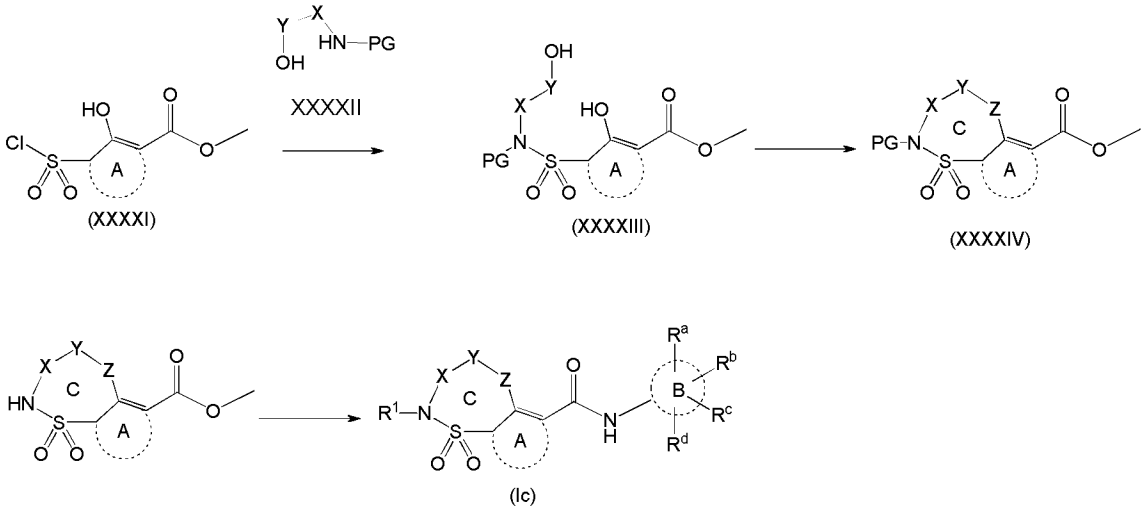


Схема 6

В качестве альтернативы, как описано на схеме 7, соединение формулы (XXXXV) можно вводить в реакцию с соединением общей формулы (XXXXVI), например, в растворителе, подобном диоксану, в присутствии карбоната серебра. Можно расщепить трет-бутиловый сложный эфир образованного соединения общей формулы (XXXXVII) с применением TFA в растворителе, таком как DCM. При последующей этерификации в растворителе, подобном DMF, с использованием метилйодида в присутствии неорганического основания, подобного Cs_2CO_3, можно получить в результате соединение общей формулы (XXXXVIII). Соединение общей формулы (XXXXVIII) можно хлорсульфировать в присутствии хлорсульфоновой кислоты и тионилхлорида и затем подвергнуть реакции замыкания кольца посредством гашения в насыщенном водном растворе неорганического основания, подобного $NaHCO_3$ или Na_2CO_3. Полученное в результате

соединение формулы (XXXXIX) можно вводить в реакцию с реактивом Гриньяра, подобным бромиду метилмагния, в растворителе, подобном THF, с образованием соединения общей формулы (XXXXX). Образованное соединение общей формулы (XXXXX) можно вводить в реакцию с амином общей формулы (VI) в присутствии основания, как, например, бис(триметилсилил)амид лития, в растворителе, как, например, THF, с образованием в результате соединения общей формулы (XXXXXI).

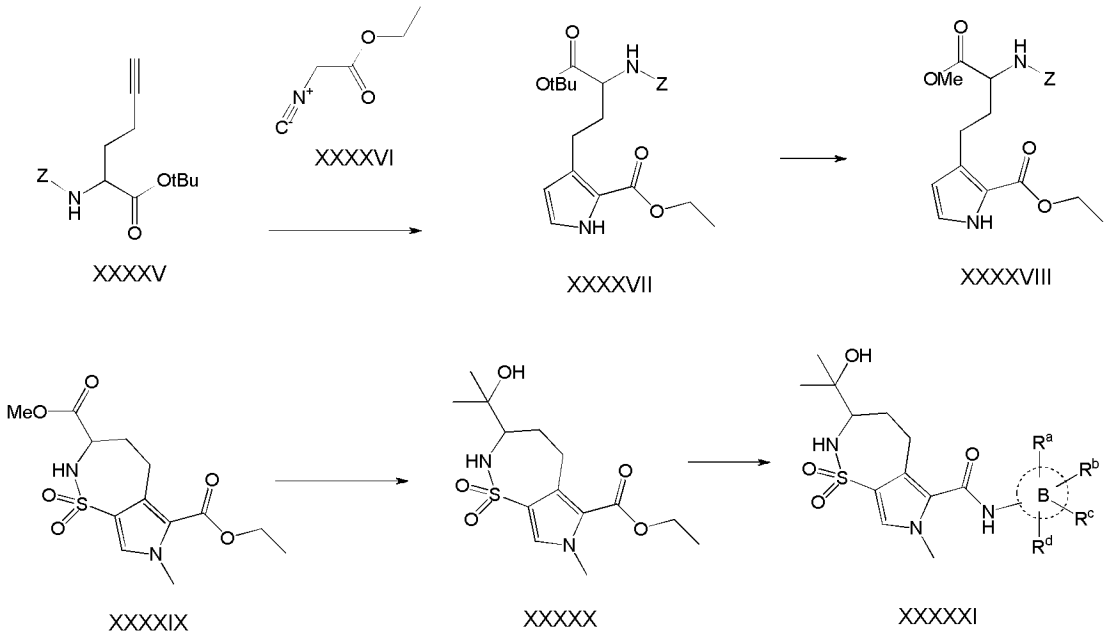


Схема 7

Общая процедура способов LCMS

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MC), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальный

моноизотопный молекулярный вес (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывают тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т. д.). Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в настоящем документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "к. т." означает комнатную температуру, "BEH" означает мостиковый гибрид этилсилоксан/диоксид кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "Q-Tof" означает квадрупольные времяпролетные масс-спектрометры, "CLND" означает хемилюминесцентный азотный детектор, "ELSD" означает испарительный детектор светорассеяния,

Способы LCMS

(поток выражен в мл/мин.; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах).

Условное обозна-чение способа	**Прибор**	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Поток ------- T колонки**	**Время анализа**
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH3COONH4 в 95% H2O+5% CH3CN B: CH3CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,90 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,8 ------- 55	3,5

B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	A: 10 мМ CH_3COONH_4 в 95% H_2O+5% CH_3CN B: CH3CN	От 95% A до 5% A за 1,3 мин., удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ------- 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH3COONH4 в 95% H2O+5% CH3CN B: CH3CN	От 95% A до 0% A за 2,5 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,8 ------- 55	3
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1*100 мм)	A: 10 мМ CH3COONH4 в 95% H2O+5% CH3CN B: CH3CN	От 100% A до 5% A за 2,10 мин., до 0% A за 0,90 мин., до 5% A за 0,5 мин.	0,7 ------- 55	3,5
Z	Waters: Alliance®-DAD - ZMD и CLND 8060 Antek	Колонка Atlantis T3 (5 мкм, 4,6×100 мм)	A: 70% CH3OH, 30% H2O B: 0,1% муравьиная кислота в H2O/CH3OH 95/5	От 100% B до 5% B за 9 мин., удерживание 3,0 мин. до 100% B за 1 мин. и удерживание 0,5 мин.	1,5 ------- 45	13,5

Общая процедура для способов SFC-MS

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы сверхкритической флюидной хроматографии (SFC), укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO2) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенным проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения до 400 бар. При оснащении масс-спектрометром (MS) поток из колонки направляли в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальный моноизотопный молекулярный

вес (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Аналитические способы SFC-MS (скорость потока выражена в мл/мин.; температура колонки (T) в °C; время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах).

Условное обозначение способа	**Колонка**	**Подвижная фаза**	**Градиент**	**Поток ---------- T колонки**	**Время анализа ------- BPR**
E	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	25% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
F	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	30% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
G	Колонка Whelk®-O-(R,R) (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: MeOH+0,2% $iPrNH_2$	35% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
H	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	10% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110

I	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	20% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
J	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	45% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
K	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	40% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
L	Колонка Whelk®-O-(R,R) (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	40% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
M	Колонка Whelk®-O-(R,R) (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: iPrOH+0,2% $iPrNH_2$	40% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
N	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	35% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110

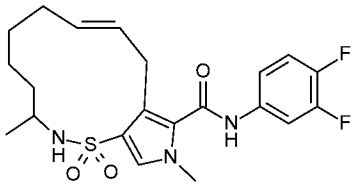
O	Колонка Daicel Chiralpak® ID-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	35% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
P	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH-iPrOH+0,2% $iPrNH_2$	35% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
Q	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	5% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
R	Колонка Daicel Chiralpak® AD3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
S	Колонка Whelk®-O-(R,R) (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH-iPrOH+0,2% $iPrNH_2$	35% B, удерживание 4 мин., до 50% за 1 мин., удерживание 2 мин.	5 ------- 40	7 ------- 110
T	Колонка Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$+3%H_2O	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
U	Колонка Daicel Chiralpak® ID-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$+3%H_2O	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110

V	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: MeOH+0,2% $iPrNH_2$+3%H_2O	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
W	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: iPrOH+0,2% $iPrNH_2$+3%H_2O	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
X	Колонка Whelk®-O-(R,R) (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
Y	Колонка Daicel Chiralpak® OD-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$+3%H_2O	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
AA	Колонка Daicel Chiralpak® IC-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH+0,2% $iPrNH_2$+3%H_2O	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
AB	Колонка Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: MeOH+0,2% $iPrNH_2$	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
AC	Колонка Daicel Chiralpak® AS3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: iPrOH+0,2% $iPrNH_2$	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110
AD	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	A:CO_2 B: EtOH-iPrOH+0,2% $iPrNH_2$	10% - 50% B за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ------- 40	9,5 ------- 110

Точки плавления (MP), приведенные в °C, относятся к пику, наблюдаемому при дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC): от 30 до 300°C при 10°C/мин.

Синтез соединений

Соединение **1**: (9E)-*N*-(3,4-дифторфенил)-4,14-диметил-2,2-диоксо-2λ^6-тиа-3,14-диазабицикло[10.3.0]пентадека-1(15),9,12-триен-13-карбоксамид.



Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,58 ммоль), окт-7-ен-2-амин (221 мг, 1,74 ммоль) и основание Хунига (0,82 мл, 0,75 г/мл, 4,74 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилгепт-6-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (507 мг) в виде масла, которое затвердевало при отстаивании. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H), 1,22-1,36 (m, 4 H), 1,37-1,50 (m, 2 H), 1,89-2,06 (m, 2 H), 3,11-3,38 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,92-3,95 (m, 3 H), 4,53 (d, *J*=7,7 Гц, 1 H), 4,89-5,01 (m, 2 H), 5,76 (ddt, *J*=17,1, 10,3, 6,7, 6,7 Гц, 1 H), 7,35 (s, 1 H).

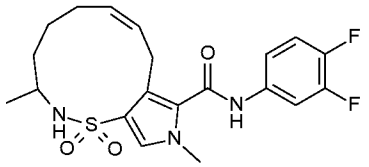
Метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилгепт-6-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (100 мг, 0,25 ммоль), аллилтрифторборат калия (109 мг, 0,74 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (12,6 мг, 0,025 ммоль) и Cs_2CO_3 (240 мг, 0,74 ммоль) растворяли в смеси DME (5 мл) и воды (1 мл) и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-аллил-1-метил-4-(1-метилгепт-6-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (62 мг) в виде прозрачного масла.

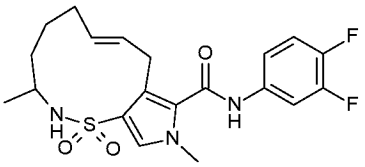
Метил-3-аллил-1-метил-4-(1-метилгепт-6-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (62 мг, 0,17 ммоль) растворяли в DCE (50 мл) и нагревали до 80°C при барботировании N_2 через реакционную смесь. Добавляли катализатор Граббса 2-го

поколения (14,3 мг, 0,017 ммоль) и продолжали нагревание в течение 2 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-(9Z)-4,14-диметил-2,2-диоксо-2-тиа-3,14-диазабицикло[10.3.0]пентадека-1(15),9,12-триен-13-карбоксилата (35 мг). Способ B; Rt: 1,19 минуты. масса/заряд: 341 $(M+H)^+$ Точная масса: 340,1.

Метил-(9Z)-4,14-диметил-2,2-диоксо-2-тиа-3,14-диазабицикло[10.3.0]пентадека-1(15),9,12-триен-13-карбоксилат (35 мг, 0,1 ммоль) и 3,4-дифторанилин (12,4 мкл, 1,29 г/мл, 0,12 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,31 мл, 1 M в THF, 0,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. Полученный продукт кристаллизовали из смеси DCM:DIPE с получением соединения **1** в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 1,15-1,21 (m, 1 H) 1,22 (d, *J*=6,5 Гц, 3 H) 1,23-1,30 (m, 1 H) 1,41-1,49 (m, 3 H) 1,66-1,73 (m, 1 H) 2,02-2,10 (m, 1 H) 2,32 (brd, *J*=13,5 Гц, 1 H) 3,27 (dt, *J*=12,3, 6,2 Гц, 1 H) 3,64 (brd, *J*=18,5 Гц, 1 H) 3,85 (br dd, *J*=18,3, 5,0 Гц, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,24 (d, *J*=6,2 Гц, 1 H) 5,28-5,36 (m, 1 H) 5,93 (brd, *J*=15,6 Гц, 1 H) 7,01-7,06 (m, 1 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,58 (ddd, *J*=12,0, 7,1, 2,6 Гц, 1 H) 7,94 (brs, 1 H). Способ B; Rt: 1,17 минуты. масса/заряд: 438 $(M+H)^+$ Точная масса: 437,2.

<u>Соединения **2a** и **2b**: 8Z-*N*-(3,4-дифторфенил)-4,13-диметил-2,2-диоксо-2λ^6-тиа-3,13-диазабицикло[9.3.0]тетрадека-1(14),8,11-триен-12-карбоксамид и 8E-*N*-(3,4-дифторфенил)-4,13-диметил-2,2-диоксо-2λ^6-тиа-3,13-диазабицикло[9.3.0]тетрадека-1(14),8,11-триен-12-карбоксамид.</u>





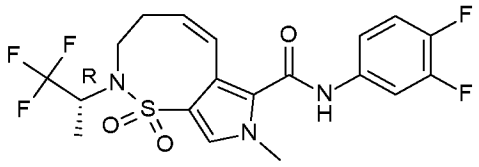
Метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилгепт-6-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (420 мг, 1,03 ммоль), аллилтрифторборат калия (458 мг, 3,09 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (52,7 мг, 0,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (1008 мг, 3,09 ммоль) растворяли в смеси DME (5 мл) и воды (1 мл) и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-аллил-1-метил-4-[[(E)-1-метилгепт-5-енил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (258 мг) в виде прозрачного масла.

Метил-3-аллил-1-метил-4-[[(E)-1-метилгепт-5-енил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (258 мг, 0,7 ммоль) растворяли в DCE (50 мл) и N_2 барботировали через реакционную смесь. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (38,7 мг, 0,046 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 5 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-(8Z)-4,13-диметил-2,2-диоксо-2-тиа-3,13-диазабицикло[9.3.0]тетрадека-1(14),8,11-триен-12-карбоксилата в виде грязно-белого порошка.

Метил-(8Z)-4,13-диметил-2,2-диоксо-2-тиа-3,13-диазабицикло[9.3.0]тетрадека-1(14),-8,11-триен-12-карбоксилат (22 мг, 0,067 ммоль) и 3,4-дифторанилин (8,2 мкл, 1,29 г/мл, 0,081 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 M в THF) (202 мкл, 1 M в THF, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc.

Полученный продукт очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **2a** (7,2 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 1,30 (d, *J*=6,4 Гц, 3 H), 1,36-1,48 (m, 4 H), 1,84 (br dd, *J*=13,0, 5,1 Гц, 1 H), 1,93-2,10 (m, 1 H), 3,30-3,41 (m, 1 H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 3,77-3,84 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 4,02-4,26 (m, 1 H), 5,54-5,74 (m, 2 H), 7,09-7,19 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,65-7,72 (m, 1 H), 8,11 (brs, 1 H). Способ D; Rt: 2,05 минуты. масса/заряд: 424 $(M+H)^+$ Точная масса: 423,1 и соединение **2b** (18,2 мг) ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm -0,05-0,05 (m, 1 H), 1,25 (d, *J*=6,2 Гц, 3 H), 1,36-1,45 (m, 1 H), 1,47-1,65 (m, 3 H), 2,00-2,27 (m, 2 H), 3,05 (brs, 1 H), 3,48-3,69 (m, 2 H), 3,75-3,90 (m, 3 H), 4,34 (brs, 1 H), 5,34 (dt, *J*=15,6, 7,5 Гц, 1 H), 5,84 (dt, *J*=15,7, 4,1 Гц, 1 H), 7,08-7,22 (m, 2 H), 7,63-7,72 (m, 1 H), 7,91 (brs, 1 H). Способ D; Rt: 2,09 минуты. масса/заряд: 424 $(M+H)^+$ Точная масса: 423,1.

Соединение **3**: (5Z)-*N*-(3,4-дифторфенил)-8-метил-1,1-диоксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]-3,4-дигидропирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксамид.



Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (5 г, 15,79 ммоль), (R)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (2,68 г, 23,7 ммоль), $NaHCO_3$ (3,98 г, 47,4 ммоль) и молекулярные сита (10 г) вносили в ACN (75 мл) в сосуде для применения под давлением объемом 150 мл. Данную суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-бром-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-

метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (4,89 г) в виде белого порошка.

Метил-3-бром-1-метил-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (2 г, 5,09 ммоль), аллилтрифторборат калия (2,26 г, 15,3 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (260 мг, 0,51 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,97 г, 15,3 ммоль) растворяли в смеси DME (15 мл) и воды (3 мл) и нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (1,18 г) в виде светло-коричневого порошка.

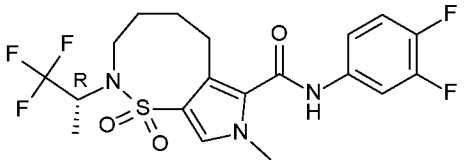
Метил-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (1,18 г, 3,33 ммоль) и 3,4-дифторанилин (404 мкл, 1,29 г/мл, 4 ммоль) растворяли в THF (25 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (10 мл, 1 М в THF, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 10 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (1,08 г) в виде коричневого порошка.

Добавляли DIAD (0,12 мл, 1,04 г/мл, 0,6 ммоль) к раствору *N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (180 мг, 0,4 ммоль), 3-бутен-1-ола (31,6 мг, 0,44 ммоль) и трифенилфосфина (157 мг, 0,6 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. С помощью LCMS обнаруживали 60% превращение в необходимый продукт. Добавляли 3-бутен-1-ол (31,6 мг, 0,44 ммоль), трифенилфосфин (157 мг, 0,6 ммоль) и DIAD (0,12 мл, 1,04 г/мл, 0,6 ммоль) и

реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением 4-[бут-3-енил-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]пиррол-2-карбоксамида (120 мг) в виде прозрачного масла.

Растворяли 4-[бут-3-енил-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]пиррол-2-карбоксамид (120 мг, 0,24 ммоль) в DCE (150 мл) и N_2 барботировали через реакционную смесь. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (20,2 мг, 0,024 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **3** (92 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 1,37 (brd, *J*=7,0 Гц, 3 H), 2,39 (brs, 2 H), 3,49-3,61 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 4,71 (dt, *J*=14,9, 7,6 Гц, 1 H), 6,24 (dt, *J*=10,6, 8,8 Гц, 1 H), 6,75 (d, *J*=10,8 Гц, 1 H), 7,07-7,17 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,60-7,70 (m, 2 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 464 $(M+H)^+$ Точная масса: 463,1.

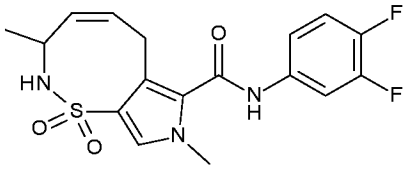
<u>Соединение **4**: *N*-(3,4-дифторфенил)-8-метил-1,1-диоксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]-3,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксамид.</u>



Соединение **3** (80 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), добавляли Pd/C (10%) (18 мг, 0,017 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **4** (63,1 мг) в виде белого порошка после кристаллизации из DCM:DIPE. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 1,36 (d, *J*=7,0 Гц, 3 H), 1,63-1,73 (m, 2 H), 1,73-1,86 (m, 2 H),

3,13-3,34 (m, 2 H), 3,51-3,60 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,76 (dt, *J*=15,1, 7,5 Гц, 1 H), 7,08-7,20 (m, 3 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (ddd, *J*=12,0, 7,2, 2,4 Гц, 1 H); Способ B; Rt: 1,18 минуты. масса/заряд: 466 $(M+H)^+$ Точная масса: 465,1; Т.ПЛ.: 137,3 °C.

Соединение **5**: (4Z)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,8-диметил-1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-пирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксамид.



Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1000 мг, 3,16 ммоль) и гидрохлорид 3-бутен-2-амина (374 мг, 3,47 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли основание Хунига (1,63 мл, 0,75 г/мл, 9,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилаллилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (981 мг) в виде белого порошка.

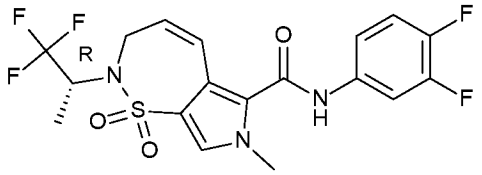
Метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилаллилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (200 мг, 0,57 ммоль), аллилтрифторборат калия (253 мг, 1,71 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (29 мг, 0,057 ммоль) и Cs_2CO_3 (557 мг, 1,71 ммоль) растворяли в смеси DME (5 мл) и воды (1 мл) и нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 30 минут. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-аллил-1-метил-4-(1-метилаллилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (47 мг) и метил-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (79 мг).

Метил-3-аллил-1-метил-4-(1-метилаллилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (47 мг, 0,15 ммоль) растворяли в DCE (100 мл) и N_2

барботировали через реакционную смесь. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (26 мг, 0,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-(4Z)-3,8-диметил-1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-пирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксилата (31 мг).

Метил-(4Z)-3,8-диметил-1,1-диоксо-3,6-дигидро-2H-пирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксилат (31 мг, 0,11 ммоль) и 3,4-дифторанилин (13,2 мкл, 1,29 г/мл, 0,13 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,33 мл, 1 M в THF, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. Полученный продукт очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **5** (9,7 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 3,16-3,29 (m, 1 H), 3,58 (dd, *J*=13,5, 10,2 Гц, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,37-4,48 (m, 1 H), 5,30 (dd, *J*=10,0, 7,6 Гц, 1 H), 5,69 (q, *J*=9,1 Гц, 1 H), 7,28 (brd, *J*=9,9 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,40-7,46 (m, 2 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 10,56 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,97 минуты. масса/заряд: 382 $(M+H)^+$ Точная масса: 381,1.

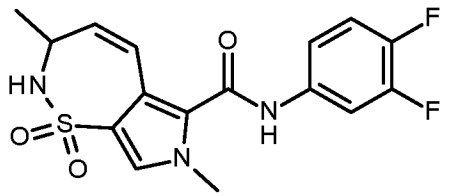
<u>Соединение **6**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-2-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]-3H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.</u>



Добавляли DIAD (0,16 мл, 1,04 г/мл, 0,8 ммоль) к раствору *N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]-4-[[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (180 мг, 0,4 ммоль), 2-пропен-1-ола (25,5 мг, 0,44 ммоль) и трифенилфосфина (209 мг, 0,8 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. Полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH4HCO3 в воде, MeOH) с получением 4-[аллил-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]пиррол-2-карбоксамида (81 мг).

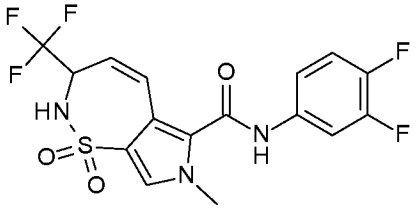
Растворяли 4-[аллил-[(1R)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метил-3-[(E)-проп-1-енил]пиррол-2-карбоксамид (81 мг, 0,16 ммоль) в DCE (100 мл) и N_2 барботировали через реакционную смесь. Добавляли катализатор Граббса 2-го поколения (28 мг, 0,033 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **6** (50,1 мг) в виде белого порошка после кристаллизации из DCM:DIPE. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, *J*=7,0 Гц, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,10 (dd, *J*=21,2, 4,8 Гц, 1 H), 4,28-4,37 (m, 1 H), 4,37-4,45 (m, 1 H), 5,68-5,75 (m, 1 H), 6,57 (brd, *J*=12,8 Гц, 1 H), 7,40-7,49 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 450 $(M+H)^+$ Точная масса: 449,1.

<u>Соединение **7**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.</u>



Метил-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (79 мг, 0,29 ммоль) и 3,4-дифторанилин (36 мкл, 1,29 г/мл, 0,35 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,88 мл, 1 М в THF, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. Полученный в результате продукт очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **7**. ^{1}H ЯМР (360 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,3 Гц, 3 H), 3,71 (q, *J*=7,0 Гц, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,40 (brs, 1 H), 5,61 (dd, *J*=12,4, 2,6 Гц, 1 H), 6,53 (dd, *J*=12,4, 2,2 Гц, 1 H), 7,10-7,26 (m, 3 H), 7,71 (ddd, *J*=12,0, 7,2, 2,4 Гц, 1 H), 8,20 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 1,72 минуты. масса/заряд: 368 $(M+H)^+$ Точная масса: 367,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **7a** (19,5 мг) и **7b** (13,4 мг) посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Способ E; Rt: **7a**:1,80 минуты, **7b**: 2,33 минуты.

<u>Соединение **8**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.</u>



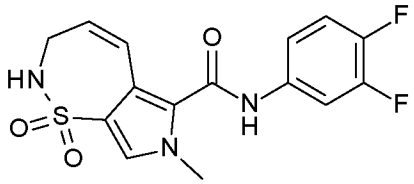
Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1000 мг, 3,16 ммоль), 1,1,1-трифторбут-3-ен-2-иламин (612 мг, 3,79 ммоль), $NaHCO_3$ (1062 мг, 12,64 ммоль) и молекулярные сита (2 г) вносили в ACN (30 мл) и реакционную смесь перемешивали 4 дня при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-1-метил-4-[1-(трифторметил)аллилсульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (894 мг) в виде белого порошка.

Метил-3-бром-1-метил-4-[1-(трифторметил)аллилсульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (837 мг, 2,07 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (211 мг, 0,41 ммоль) и TEA (286 мкл, 0,73 г/мл, 2,07 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 минут при 120°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (470 мг).

Метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (470 мг, 1,45 ммоль) и 3,4-дифторанилин (176 мкл, 1,29 г/мл, 1,74 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (4,35 мл, 1 M в THF, 4,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **8** (28,1 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,75 (s, 3 H), 4,88 (brs, 1 H), 5,80 (dd, *J*=12,2, 3,0 Гц, 1 H), 6,77-6,83 (m, 1 H), 7,41-7,49 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 8,64 (brd, *J*=10,1 Гц, 1 H), 10,83 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,89

минуты. масса/заряд: 420 $(M-H)^-$ Точная масса: 421,1; Т.ПЛ.: 245,6 °C.

Соединение **9**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



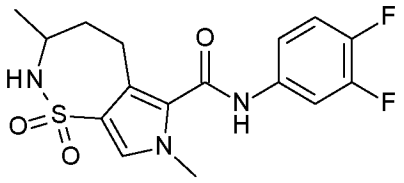
Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,58 ммоль) и аллиламин (223 мг, 3,79 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли основание Хунига (1,63 мл, 0,75 г/мл, 9,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-4-(аллилсульфамоил)-3-бром-1-метилпиррол-2-карбоксилата (488 мг) в виде белого порошка.

Метил-4-(аллилсульфамоил)-3-бром-1-метилпиррол-2-карбоксилат (430 мг, 1,28 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (130 мг, 0,26 ммоль) и TEA (177 мкл, 0,73 г/мл, 1,28 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и нагревали в микроволновой печи в течение 30 минут при 140°C. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением метил-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (75 мг).

Метил-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (75 мг, 0,29 ммоль) и 3,4-дифторанилин (36 мкл, 1,29 г/мл, 0,35 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,88 мл, 1 M в THF, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн.,

насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **9** в виде светло-коричневого порошка после кристаллизации из смеси DCM:DIPE. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 3,89 (ddd, *J*=6,4, 3,9, 1,8 Гц, 2 H), 5,65 (dt, *J*=12,5, 4,0 Гц, 1 H), 6,52 (dt, *J*=12,8, 1,7 Гц, 1 H), 7,39-7,48 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,62 (t, *J*=6,5 Гц, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 10,76 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 352 $(M-H)^-$ Точная масса: 353,1; Т.ПЛ.: 221,9 °C.

Соединение **10**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.

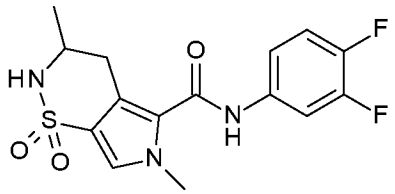


Соединение **7a** (120 мг, 0,33 ммоль) и Pd/C (10%) (35 мг, 0,033 ммоль) вносили в MeOH (20 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением соединения **10a** (111 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,23-1,40 (m, 1 H), 1,84 (br dd, *J*=14,2, 6,5 Гц, 1 H), 2,78-3,01 (m, 2 H), 3,58-3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,89-7,17 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 3 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 10,49 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 368 $(M-H)^-$ Точная масса: 369,1; Т.ПЛ.: 231,6 °C.

Соединение **10b** (35,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **10a**, с применением соединения **7b** вместо соединения **7a**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,29-1,40 (m, 1 H), 1,84 (br dd, *J*=14,2, 6,5 Гц, 1 H), 2,78-3,02 (m, 2 H), 3,58-3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,01 (brs, 1 H), 7,36-7,44 (m, 3 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 10,48 (brs,

1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 368 $(M-H)^-$ Точная масса: 369,1; Т.ПЛ.: 229,8 °C.

Соединение **11**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,6-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксамид.



Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2,2 г, 6,95 ммоль) растворяли в аммиаке (60 мл, 0,5 M в диоксане, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 дня при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли и остаток растворяли в 2-Me-THF и промывали водой. Органический слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-бром-1-метил-4-сульфамоилпиррол-2-карбоксилата (2 г) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,55 минуты. масса/заряд: 295 $(M-H)^-$ точная масса: 296.

Смесь метил-3-бром-1-метил-4-сульфамоилпиррол-2-карбоксилата (1,20 г, 3,92 ммоль), пентан-2,4-диона (1,18 г, 11,8 ммоль), йодида меди(I) (74,6 мг, 0,39 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,66 г, 7,83 ммоль) в DMSO (18 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 90°C в течение ночи. Смесь гасили с помощью HCl (водн., 1 M, 20 мл), раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния. Коричневый остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-ацетонил-4-(ацетилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,22 г) в виде светло-коричневого порошка. Способ B; Rt: 0,41 минуты. масса/заряд: 315 $(M-H)^-$ точная масса: 316,0.

Метил-3-ацетонил-4-(ацетилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,22 g, 3,86 ммоль) растворяли в TFA и нагревали с применением обратного холодильника в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM (20

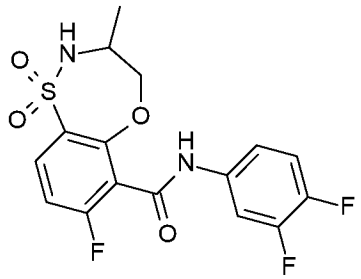
мл) и промывали с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 2×5 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали, фильтрат концентрировали in vacuo и неочищенный остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3,6-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (203 мг). ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,02 (d, J=1,1 Гц, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,24 (brs, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 10,52 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,59 минуты. масса/заряд: 255 $(M-H)^-$ Точная масса: 256,0.

К раствору метил-3,6-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (203 мг, 0,79 ммоль) и 3,4-дифторанилина (123 мг, 0,95 ммоль) в THF (5 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (3,17 мл, 1 M в THF, 3,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут и гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), концентрировали и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением коричневого порошка, который растирали в метаноле. Осадок фильтровали и твердые вещества промывали метанолом с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3,6-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксамида (33 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 354 $(M+H)^+$ Точная масса: 353,0.

Растворяли *N*-(3,4-дифторфенил)-3,6-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксамид (33 мг, 0,093 ммоль) в THF (40 мл) и добавляли в атмосфере азота Pd/C (10%) (56 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через дикалит. Фильтр промывали с помощью THF (3×50 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением соединения **11** (18 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 2,51-2,58 (m, 1 H), 2,83 (dd, J=16,3, 3,5 Гц, 1 H), 3,55-3,70 (m, 1 H), 3,77 (brs, 3 H),

7,08 (brd, *J*=10,9 Гц, 1 H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 10,15 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,87 минуты. масса/заряд: 354 $(M-H)^-$ Точная масса: 355,0.

Соединение **12**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-фтор-3-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-5,1λ^6,2-бензоксатиазепин-6-карбоксамид.



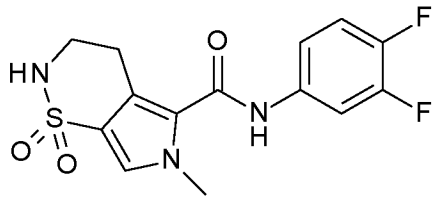
Растворяли Na_2CO_3 (2,06 г, 19,5 ммоль) в воде (30 мл). К нему за один раз добавляли DL-аланинол (2,93 г, 39,0 ммоль) с последующим добавлением THF (30 мл). Полученный раствор перемешивали и охлаждали на ледяной бане. Растворяли 3-(хлорсульфонил)-2,6-дифторбензойную кислоту (5,00 г, 19,5 ммоль) в THF (40 мл) и добавляли по каплям ее к перемешиваемому раствору. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 минут, при этом продолжали охлаждение. Затем смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали in vacuo, пока не оставалась только вода. Затем добавляли 20 мл воды и смесь подкисляли с помощью ровно 20 мл HCl (водн., 1 M). Ее экстрагировали с применением 2-Me-THF (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали in vacuo с получением 2,6-дифтор-3-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]бензойной кислоты в виде желтого порошка (4,9 г). Способ D; Rt: 0,75 минуты. масса/заряд: 294 $(M-H)^-$ Точная масса: 295,0.

Растворяли 2,6-дифтор-3-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]бензойную кислоту (1,00 г, 3,18 ммоль), 3,4-дифторанилин (623 мг, 4,78 ммоль), HATU (1,33 мг, 3,5 ммоль) и DIPEA (1,65 мл, 0,75 г/мл, 9,55 ммоль) в DMF (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Данную смесь непосредственно вводили на пробку из силикагеля и очищали

с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-2,6-дифтор-3-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]бензамида (987 мг) в виде масла.

При комнатной температуре *N*-(3,4-дифторфенил)-2,6-дифтор-3-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]бензамид (887 мг, 2,18 ммоль) в DMF (8 мл) обрабатывали с помощью NaH (437 мг, 60% взвесь в минеральном масле, 10,9 ммоль) и перемешивали в течение 2 минут. Затем его нагревали под действием микроволнового излучения до 110°C в течение 40 минут. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (3×100 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (100 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 30:70) с получением масла, которое выкристаллизовывали из кипящего диизопропилового эфира/ацетонитрила с получением соединения **12** (191 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (d, *J*=7,04 Гц, 3 H) 3,66 (dd, *J*=12,32, 9,68 Гц, 1 H) 3,77-3,88 (m, 1 H) 4,45 (dd, *J*=12,43, 2,31 Гц, 1 H) 7,32 (t, *J*=8,69 Гц, 1 H) 7,35-7,50 (m, 2 H) 7,79-7,91 (m, 3 H) 10,97 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,89 минуты. масса/заряд: 387 $(M+H)^+$ Точная масса: 386,1.

<u>Соединение **13**: *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксамид.</u>



К раствору метил-3-бром-1-метил-4-сульфамоилпиррол-2-карбоксилата (300 мг, 0,98 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли (Z)-1-этокси-2-(трибутилстаннил)этен (490 мкл, 1,08 г/мл, 1,47 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут и добавляли бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (150 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 20 минут.

Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением коричневого масла. Данное масло растворяли в ацетонитриле и промывали гептаном. Раствор концентрировали до сухого состояния с получением метил-3-[(E)-2-этоксивинил]-1-метил-4-сульфамоилпиррол-2-карбоксилата (707 мг) в виде коричневого масла. Способ B; Rt: 0,63 минуты. масса/заряд: 289 $(M+H)^+$ Точная масса: 288,0.

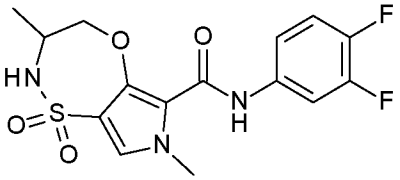
Метил-3-[(Z)-2-этоксивинил]-1-метил-4-сульфамоилпиррол-2-карбоксилат (707 мг, 1,15 ммоль) растворяли в TFA (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и растворяли в THF (50 мл), и концентрировали с получением метил-6-метил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (600 мг) в виде коричневого масла. Способ D; Rt: 1,10 минуты. масса/заряд: 243 $(M+H)^+$ Точная масса: 242,0.

Метил-6-метил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилат (70 мг, 0,29 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и добавляли в атмосфере азота Pd/C (10%) (26,4 мг, 0,025 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через дикалит. Фильтр промывали с помощью THF (3×20 мл). Объединенные фильтраты выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (73 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,62 минуты. масса/заряд: 243 $(M-H)^-$ Точная масса: 244,0.

К раствору метил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (20 мг, 0,078 ммоль) и 3,4-дифторанилина (12,1 мг, 0,093 ммоль) в THF (2 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,31 мл, 1 M в THF, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 2 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл) и этилацетата

(15 мл). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали два раза на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) и посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **13** (15 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (360 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,72-2,79 (m, 2 H), 3,42-3,50 (m, 2 H), 3,78 (brs, 3 H), 7,18 (brs, 1 H), 7,37-7,47 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,78-7,85 (m, 1 H), 10,21 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,82 минуты. масса/заряд: 340 $(M-H)^-$ Точная масса: 341,0.

Соединение **14**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



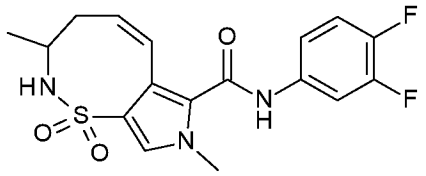
Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,85 ммоль), DL-аланинол (209 мг, 2,78 ммоль) и основание Хунига (0,96 мл, 0,75 г/мл, 5,56 ммоль) растворяли в THF и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Образованный осадок отфильтровывали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением этил-3-фтор-4-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (513 мг) в виде белого порошка.

Этил-3-фтор-4-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (240 мг, 0,78 ммоль) и 3,4-дифторанилин (0,094 мл, 1,29 г/мл, 0,93 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,34 мл, 1 M в THF, 2,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,5 мл, 1 M в THF, 0,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до

сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (225 мг) в виде белого порошка после кристаллизации из смеси DCM:DIPE.

Вносили *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[(2-гидрокси-1-метилэтил)сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (183 мг, 0,47 ммоль) и фторид цезия (15,5 мг, 0,94 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 2 часов при 140°C. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **14** (130 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,20 (m, 3 H), 3,78-3,86 (m, 5 H), 4,51-4,59 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 3 H), 7,61 (brs, 1 H), 7,85 (ddd, *J*=13,1, 7,4, 2,3 Гц, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,82 минуты. масса/заряд: 372 $(M+H)^+$ Точная масса: 371,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **14a** (40,6 мг) и **14b** (36,9 мг) посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Способ F; Rt: **14a**:1,52 минуты, **14b**: 2,14 минуты.

<u>Соединение **15**: (5Z)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,8-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксамид.</u>



Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1000 мг, 3,16 ммоль) и гидрохлорид пент-4-ен-2-иламина (423 мг, 3,47 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли основание Хунига (1,63 мл, 0,75 г/мл, 9,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток

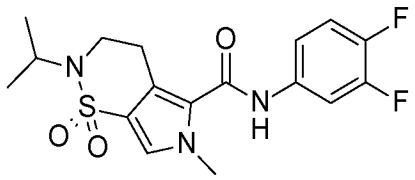
очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилбут-3-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилата (965 мг) в виде белого порошка.

Метил-3-бром-1-метил-4-(1-метилбут-3-енилсульфамоил)пиррол-2-карбоксилат (97 мг, 0,28 ммоль), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (13,6 мг, 0,027 ммоль) и TEA (36,8 мкл, 0,73 г/мл, 0,27 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением метил-(5Z)-3,8-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксилата (41 мг).

Метил-(5Z)-3,8-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-g]тиазоцин-7-карбоксилат (41 мг, 0,14 ммоль) и 3,4-дифторанилин (17,5 мкл, 1,29 г/мл, 0,17 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (433 мкл, 1 M в THF, 0,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Органический слой удаляли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **15.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (d, *J*=7,0 Гц, 3 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,46 (ddd, *J*=13,6, 8,6, 1,8 Гц, 1 H), 3,51 (quind, *J*=6,9, 6,9, 6,9, 6,9, 1,8 Гц, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 6,08 (dt, *J*=11,0, 8,8 Гц, 1 H), 6,77 (d, *J*=11,0 Гц, 1 H), 7,31 (dt, *J*=10,4, 9,0 Гц, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,89 (ddd, *J*=13,0, 7,4, 2,6 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 382 $(M+H)^+$ Точная масса: 381,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **15a** (4,7 мг) и **15b** (4,2 мг) посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, подвижная

фаза: CO2, MeOH+0,4 $iPrNH_2$). Способ G; Rt: **15a**: 2,31 минуты, **15b**: 2,75 минуты.

Соединение **16**: *N*-(3,4-дифторфенил)-2-изопропил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксамид.

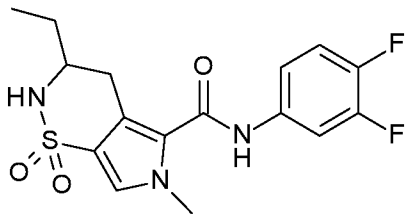


Метил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилат (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в DMF (1 мл) и добавляли 2-бромпропан (17,2 мкл, 2,28 г/мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 66 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали до сухого состояния. Белое твердое вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-2-изопропил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (20 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 287 $(M+H)^+$ Точная масса: 286,0.

К раствору метил-2-изопропил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (20 мг, 0,07 ммоль) и 3,4-дифторанилина (10,82 мг, 0,084 ммоль) в THF (2 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,28 мл, 1 M в THF, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,28 мл, 1 M в THF, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 5 минут при комнатной температуре и гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 2 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением коричневого порошка. Его растирали в горячем метаноле. Белую суспензию фильтровали с получением соединения **16** (18 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm

1,16 (d, *J*=6,8 Гц, 6 H), 2,83-2,90 (m, 2 H), 3,58-3,65 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,09-4,21 (m, 1 H), 7,36-7,46 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,77-7,83 (m, 1 H), 10,08 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 384 $(M+H)^+$ Точная масса: 383,0.

Соединение **17**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-этил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксамид.



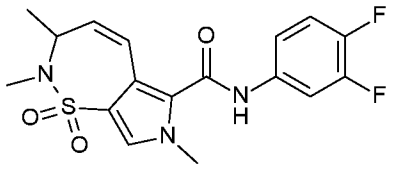
Метил-3-этил-6-метил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилат получали подобно тому, как описано для метил-3,6-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата, с применением гептан-3,5-диона вместо пентан-2,4-диона.

Метил-3-этил-6-метил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилат (128 мг, 0,18 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли в атмосфере азота Pd/C (10%) (20 мг, 0,018 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 18 часов. Добавляли Pd/C (10%) (20 мг, 0,018 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь гидрировали в течение 18 часов при 50°C. Реакционную смесь фильтровали через дикалит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-этил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (20 мг). Способ B; Rt: 0,74 минуты. масса/заряд: 271 $(M-H)^-$ Точная масса: 272,0.

К раствору метил-3-этил-6-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-e]тиазин-5-карбоксилата (20 мг, 0,073 ммоль) и 3,4-дифторанилина (9,5 мг, 0,073 ммоль) в THF (2 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,29 мл, 1 M в THF, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 2 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл). Объединенные

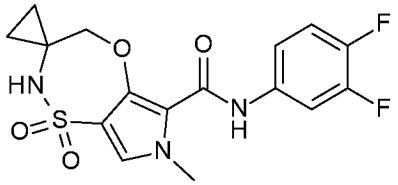
органические слои концентрировали и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **17** (4,5 мг) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (tt, *J*=7,3, 1,0 Гц, 3 H), 1,54-1,63 (m, 2 H), 2,45-2,55 (m, 1 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 3,16-3,44 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 6,92-7,05 (m, 1 H), 7,37-7,46 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,77-7,84 (m, 1 H), 10,09-10,19 (m, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 368 $(M-H)^-$ Точная масса: 369,1.

Соединение **18**: *N*-(3,4-дифторфенил)-2,3,7-триметил-1,1-диоксо-3H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



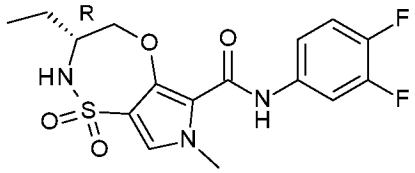
Растворяли йодид триметилсульфоксония (123 мг, 0,56 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (58 мг, 0,52 ммоль) в DMSO (5 мл) при 50°C. Соединение **7** (100 мг, 0,27 ммоль), растворенное в DMSO (5 мл), добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворяли йодид триметилсульфоксония (123 мг, 0,56 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (58 мг, 0,52 ммоль) в DMSO (5 мл) и добавляли к реакционной смеси, которую перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **18** (23,7 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОН-d_6) δ ppm 1,41 (d, *J*=7,5 Гц, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,88 (qt, *J*=7,5, 2,6 Гц, 1 H), 5,40 (dd, *J*=12,4, 2,5 Гц, 1 H), 6,67 (dd, *J*=12,5, 2,9 Гц, 1 H), 7,34 (dt, *J*=10,4, 9,0 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47-7,56 (m, 1 H), 7,94 (ddd, *J*=12,9, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 9,84 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 382 $(M+H)^+$ Точная масса: 381,1.

Соединение **19**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3,1'-циклопропан]-6-карбоксамид.



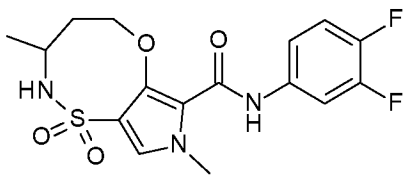
Соединение **19** (18,1 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением 1-аминоциклопропанметанола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,91-1,04 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 4,15 (s, 2 H), 7,36-7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,84 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,2 Гц, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 384 $(M+H)^+$ Точная масса: 383,1.

Соединение **20**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-этил-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



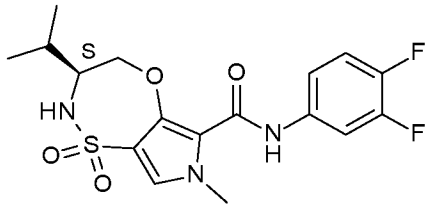
Соединение **20** (36,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (R)-(-)-2-амино-1-бутанола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (t, *J*=7,4 Гц, 3 H), 1,37-1,55 (m, 2 H), 3,47-3,59 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,83-3,89 (m, 1 H), 4,56-4,62 (m, 1 H), 7,36-7,49 (m, 3 H), 7,54 (brd, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,85 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 386 $(M+H)^+$ Точная масса: 385,1.

Соединение **21**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,8-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазоцин-7-карбоксамид.



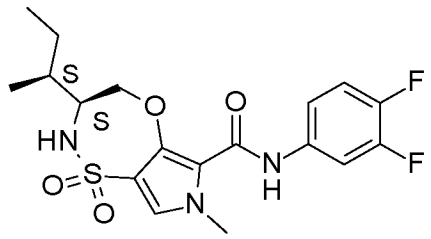
Соединение **21** (137,3 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением 3-аминобутан-1-ола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (d, *J*=5,9 Гц, 3 H), 1,21 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H), 1,66-1,76 (m, 1 H), 1,97-2,05 (m, 1 H), 3,78-3,85 (m, 4 H), 4,21 (ddd, *J*=11,8, 8,4, 3,2 Гц, 1 H), 4,31-4,38 (m, 1 H), 7,36-7,48 (m, 3 H), 7,63 (d, *J*=9,2 Гц, 1 H), 7,86 (ddd, *J*=13,3, 7,4, 2,4 Гц, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 386 $(M+H)^+$ Точная масса: 385,1.

Соединение **22**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



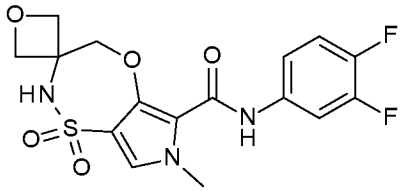
Соединение **22** (46,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (S)-(+)-2-амино-3-метил-1-бутанола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 0,97 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H), 1,85 (dq, *J*=13,4, 6,8 Гц, 1 H), 3,46 (brs, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, *J*=12,7, 9,1 Гц, 1 H), 4,70 (dd, *J*=12,5, 1,5 Гц, 1 H), 7,36-7,55 (m, 4 H), 7,86 (ddd, *J*=13,1, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,05 минуты. масса/заряд: 400 $(M+H)^+$ Точная масса: 399,1.

Соединение **23**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-3-[(1S)-1-метилпропил]-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



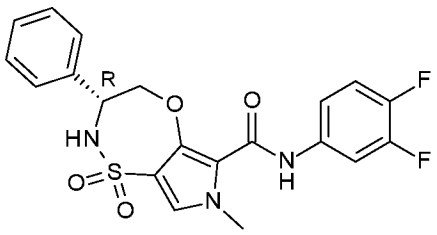
Соединение **23** (30,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением L-изолейцинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (t, *J*=7,4 Гц, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,22-1,33 (m, 1 H), 1,46-1,56 (m, 1 H), 1,56-1,65 (m, 1 H), 3,53 (brs, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, *J*=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,71 (d, *J*=11,0 Гц, 1 H), 7,36-7,45 (m, 1 H), 7,45-7,52 (m, 2 H), 7,56 (brs, 1 H), 7,86 (ddd, *J*=13,2, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,10 минуты. масса/заряд: 414 $(M+H)^+$ Точная масса: 413,1.

Соединение **24**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид.



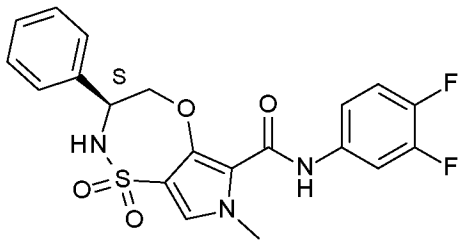
Соединение **24** (51,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (3-аминооксетан-3-ил)метанола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 4,47 (d, *J*=6,8 Гц, 2 H), 4,65 (d, *J*=6,8 Гц, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 7,38-7,46 (m, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,50-7,54 (m, 1 H), 7,89 (ddd, *J*=13,1, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 400 $(M+H)^+$ Точная масса: 399,1.

Соединение **25**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-фенил-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



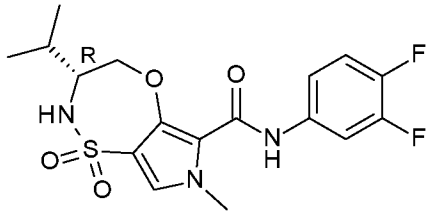
Соединение **25** (5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (D)-бета-аминофенэтилового спирта вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,86 (brs, 3 H), 4,15-4,26 (m, 1 H), 4,74 (brd, *J*=11,7 Гц, 1 H), 4,92 (brd, *J*=9,2 Гц, 1 H), 7,28-7,44 (m, 4 H), 7,48 (brs, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,85 (brs, 1 H), 9,43 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 432 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,1.

Соединение **26**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-фенил-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



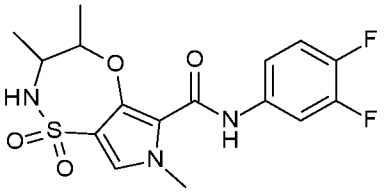
Соединение **26** (8,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (S)-(+)-2-фенилглицинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,86 (s, 3 H), 4,20 (dd, *J*=12,8, 9,7 Гц, 1 H), 4,74 (dd, *J*=12,8, 2,0 Гц, 1 H), 4,92 (brd, *J*=8,1 Гц, 1 H), 7,31-7,44 (m, 4 H), 7,44-7,51 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,85 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 8,24 (brs, 1 H), 9,43 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 432 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,1.

Соединение **27**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



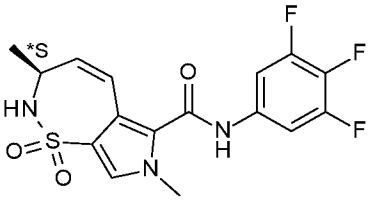
Соединение **27** (22,7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, D-валинол вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (dd, *J*=12,1, 6,8 Гц, 6 H), 1,85 (dq, *J*=13,3, 6,7 Гц, 1 H), 3,46 (brd, *J*=6,8 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, *J*=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,69 (dd, *J*=12,8, 1,5 Гц, 1 H), 7,36-7,54 (m, 4 H), 7,86 (ddd, *J*=13,2, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ D; Rt: 2,00 минуты. масса/заряд: 400 $(M+H)^+$ Точная масса: 399,1.

Соединение **28**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,4,7-триметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **28** (18,1 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением 3-амино-2-бутанола вместо DL-аланинола. Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 384 $(M+H)^+$ Точная масса: 383,1.

Соединение **29**: (*S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Добавляли 3-хлор-1-бутен (88,1 г, 973 ммоль) к суспензии фталимида калия (157 г, 848 ммоль) и K_2CO_3 (23,5 г, 170 ммоль) в DMF (1,3 л), которую перемешивали при помощи верхнеприводной мешалки. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 5 часов. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной

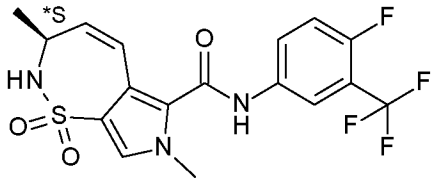
температуры и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили в ледяной воде (6 л) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодной водой (300 мл) и высушивали на воздухе в течение часа и затем в вакуумном сушильном шкафу в течение 3 дней с получением 2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-диона (148 г) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,51 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 4,79-4,87 (m, 1 H), 5,10-5,20 (m, 2 H), 6,11 (ddd, J=17,3, 10,5, 5,7 Гц, 1 H), 7,82-7,89 (m, 4 H). Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры (*R)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-дион (43,6 г) и (*S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-дион (48 г) посредством препаративной хиральной HPLC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 мкОм 2000 гр., подвижная фаза: изократический 100% MeOH), где *R обозначает первый элюированный энантиомер, и *S обозначает второй элюированный энантиомер.

К раствору (*S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-диона (5,03 г, 25 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли этаноламин (6,34 мл, 1,01 г/мл, 105 ммоль). Смесь нагревали при 45°C в течение 20 ч., и обеспечивали достижение комнатной температуры, и затем при 90°C в течение 5 часов. Колбу оснащали устройством для молекулярной перегонки и подвергали этанол и свободный амин азеотропной перегонке при атмосферном давлении. Температура реактора составляла 120°C, и точка кипения дистиллята этанола и амина составляла 80°C. К дистилляту (6,8 мол. % в этаноле) добавляли раствор метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (5,00 г, 15,8 ммоль) в DCM (100 мл) и основание Хунига (5,44 мл, 0,75 г/мл, 31,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и остаток растворяли в DCM (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой отделяли и высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-бром-1-метил-4-[[(1*S)-1-

метилаллил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (4,08 г) в виде белого порошка.

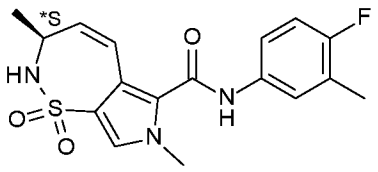
Соединение **29** (139 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **8**, с применением метил-3-бром-1-метил-4-[[(1*S)-1-метилаллил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата вместо метил-3-бром-1-метил-4-[1-(трифторметил)аллилсульфамоил]пиррол-2-карбоксилата и нагреванием 5 минут вместо 30 минут, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Гц, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,20-4,33 (m, 1 H), 5,59 (dd, *J*=12,6, 2,4 Гц, 1 H), 6,43 (dd, *J*=12,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,48-7,68 (m, 4 H), 10,86 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,97 минуты. масса/заряд: 384 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1.

Соединение **30**: (*S)-*N*-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **30** (126 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 4-фтор-3-(трифторметил)анилина вместо 3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Гц, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,22-4,32 (m, 1 H), 5,58 (dd, *J*=12,6, 2,4 Гц, 1 H), 6,48 (dd, *J*=12,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,48-7,61 (m, 3 H), 7,92-8,00 (m, 1 H), 8,20 (dd, *J*=6,5, 2,7 Гц, 1 H), 10,84 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 416 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1.

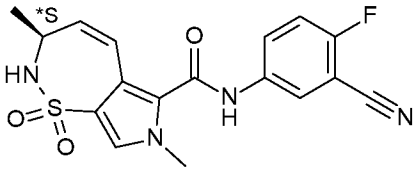
Соединение **31**: (*S)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **31** (106 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо

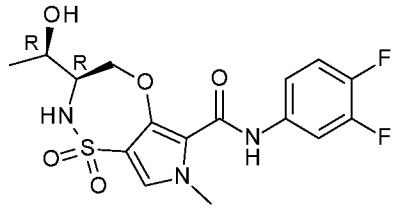
3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,3 Гц, 3 H), 2,19-2,26 (m, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,22-4,31 (m, 1 H), 5,55 (dd, *J*=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 6,43 (dd, *J*=12,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,11 (t, *J*=9,2 Гц, 1 H), 7,37-7,79 (m, 4 H), 10,50 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 362 $(M-H)^-$ Точная масса: 363,1.

Соединение **32**: (*S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



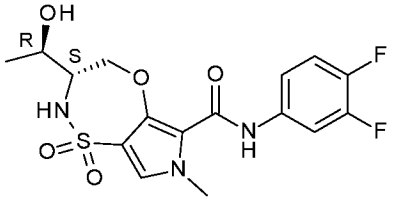
Соединение **32** (78 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, *J*=7,5 Гц, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,23-4,32 (m, 1 H), 5,58 (dd, *J*=12,6, 2,4 Гц, 1 H), 6,47 (dd, *J*=12,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,51-7,60 (m, 3 H), 7,97 (ddd, *J*=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1 H), 8,19 (dd, *J*=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 10,86 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 373 $(M-H)^-$ Точная масса: 374,1.

Соединение **33**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



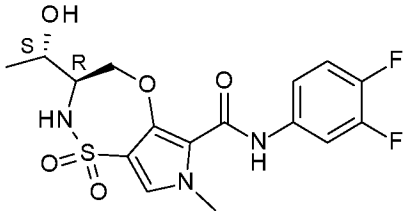
Соединение **33** (44,1 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением L-треонинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,4 Гц, 3 H), 3,60-3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,85-4,00 (m, 2 H), 4,74 (d, *J*=11,4 Гц, 1 H), 4,96 (d, *J*=4,6 Гц, 1 H), 7,35-7,44 (m, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 7,87 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,87 минуты. масса/заряд: 402 $(M+H)^+$ Точная масса: 401,1.

Соединение **34**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



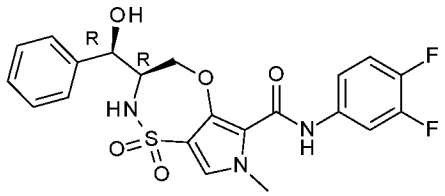
Соединение **34** (93,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением D-алло-треонинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,2 Гц, 3 H), 3,38-3,45 (m, 1 H), 3,56-3,64 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, *J*=12,5, 9,0 Гц, 1 H), 4,89 (dd, *J*=12,8, 2,0 Гц, 1 H), 5,05 (d, *J*=5,9 Гц, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, *J*=9,7 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 402 $(M+H)^+$ Точная масса: 401,1.

Соединение **35**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



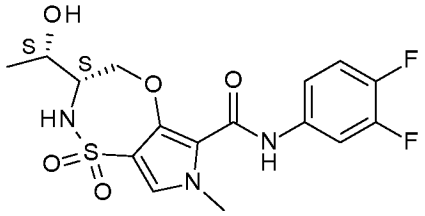
Соединение **35** (68,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением L-алло-треонинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,2 Гц, 3 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,60 (dt, *J*=8,1, 6,1 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, *J*=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,89 (dd, *J*=12,7, 1,9 Гц, 1 H), 5,04 (d, *J*=5,9 Гц, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,49 (m, 2 H), 7,61 (d, *J*=9,7 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=13,1, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 402 $(M+H)^+$ Точная масса: 401,1.

Соединение **36**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(R)-гидрокси(фенил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



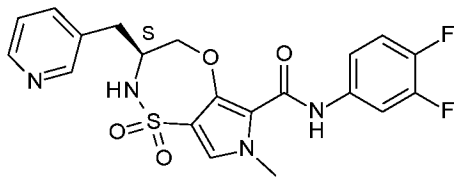
Соединение **36** (81,4 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (1R,2R)-(-)-2-амино-1-фенил-1,3-пропандиола вместо DL-аланинола. Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 464 $(M+H)^+$ Точная масса: 463,1.

Соединение **37**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



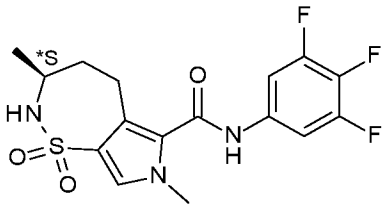
Соединение **37** (105,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением D-треонинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (d, *J*=6,4 Гц, 3 H), 3,61-3,70 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,85-3,99 (m, 2 H), 4,74 (d, *J*=11,4 Гц, 1 H), 4,96 (d, *J*=4,6 Гц, 1 H), 7,36-7,44 (m, 2 H), 7,44-7,50 (m, 2 H), 7,87 (ddd, *J*=13,2, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,87 минуты. масса/заряд: 402 $(M+H)^+$ Точная масса: 401,1.

Соединение **38**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



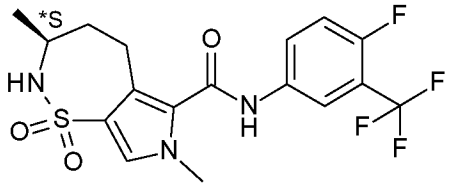
Соединение **38** (7,1 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (2S)-2-амино-3-(3-пиридил)пропан-1-ола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 2,86-3,10 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,13 (brs, 1 H), 4,36 (dd, *J*=13,0, 9,0 Гц, 1 H), 4,66 (dd, *J*=12,9, 3,0 Гц, 1 H), 5,35 (brs, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,06-7,16 (m, 2 H), 7,27-7,34 (m, 1 H), 7,61-7,70 (m, 2 H), 8,45 (d, *J*=1,5 Гц, 1 H), 8,51 (dd, *J*=4,8, 1,5 Гц, 1 H), 8,66 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 449 $(M+H)^+$ Точная масса: 448,1.

Соединение **39**: (3*S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **39** (41 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **10**, с применением соединения **29** вместо соединения **7**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,34 (q, *J*=12,2 Гц, 1 H), 1,84 (br dd, *J*=14,0, 6,4 Гц, 1 H), 2,78-2,99 (m, 1 H), 3,57-3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,03 (d, *J*=9,6 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54-7,66 (m, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 386 $(M-H)^-$ Точная масса: 387,1.

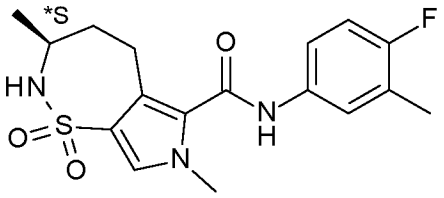
Соединение **40**: (3*S)-*N*-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **40** (49 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **10**, с применением соединения **30** вместо соединения **7**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,27-

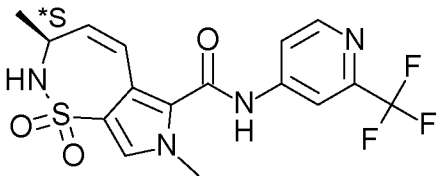
1,41 (m, 1 H), 1,81-1,88 (m, 1 H), 2,80-2,89 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, *J*=9,6 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,51 (t, *J*=9,8 Гц, 1 H), 7,91-7,96 (m, 1 H), 8,20 (dd, *J*=6,6, 2,7 Гц, 1 H), 10,58 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 418 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1.

Соединение **41:** (3*S)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **41** (52 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **10**, с применением соединения **31** вместо соединения **7.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,35 (q, *J*=12,3 Гц, 1 H), 1,84 (br dd, *J*=14,0, 6,4 Гц, 1 H), 2,20-2,24 (m, 3 H), 2,78-2,98 (m, 2 H), 3,59-3,73 (m, 4 H), 7,00 (d, *J*=9,5 Гц, 1 H), 7,10 (t, *J*=9,2 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,45-7,52 (m, 1 H), 7,62 (dd, *J*=7,1, 2,7 Гц, 1 H), 10,23 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 364 $(M-H)^-$ Точная масса: 365,1.

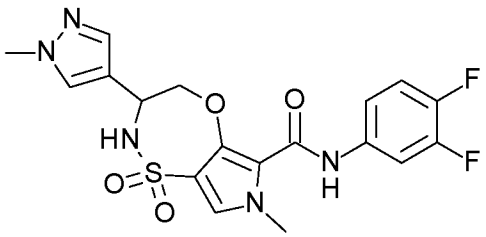
Соединение **42:** (3*S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-*N*-[2-(трифторметил)-4-пиридил]-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **42** (115 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,32 (d, J=7,3 Гц, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,22-4,34 (m, 1 H), 5,61 (dd, J=12,6, 2,4 Гц, 1 H), 6,49 (dd, J=12,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,56-7,63 (m, 2 H), 7,89 (dd, J=5,5, 2,0 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=2,0 Гц, 1

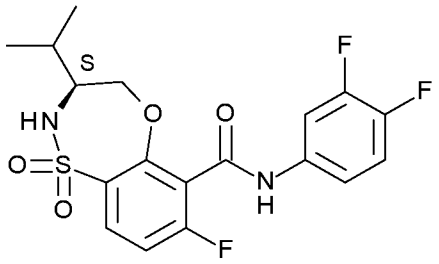
H), 8,67 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 11,21 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 401 $(M+H)^+$ Точная масса: 400,1.

Соединение **43:** *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **43** (53,6 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением 2-амино-2-(1-метил-1h-пиразол-4-ил)этан-1-ола вместо DL-аланинола. После нагревания в течение ночи при 140°C в DMA достигали замыкания кольца и соединение **43** очищали с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,98-4,11 (m, 1 H), 4,72 (dd, J=12,5, 2,2 Гц, 1 H), 4,86 (td, J=9,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 8,02 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 438 $(M+H)^+$ Точная масса: 437,1.

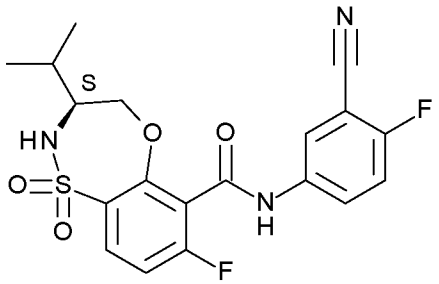
Соединение **44:** (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-фтор-3-изопропил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-5,1λ^6,2-бензоксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **44** (11,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **12**, с применением L-валинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,71, 1,65 Гц, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,70, 6,80 Гц, 1 H) 3,43-3,56 (m, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,43, 10,01 Гц, 1 H) 4,55 (dd, *J*=12,54, 2,20 Гц, 1 H) 7,31 (t, *J*=8,69 Гц, 1 H) 7,35-7,51 (m, 2 H) 7,70 (brd, *J*=8,58 Гц, 1

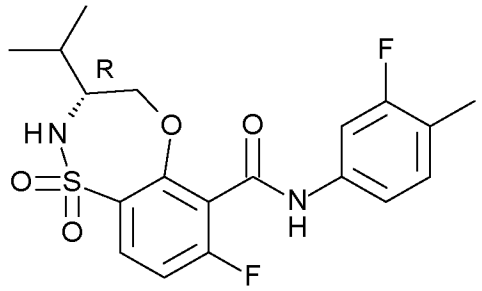
H) 7,80-7,92 (m, 2 H) 10,98 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 413 $(M-H)^-$ Точная масса: 414,1.

Соединение **45**: (3S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-фтор-3-изопропил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-5,1λ^6,2-бензоксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **45** (378,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **44**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 2,20 Гц, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,78, 6,78 Гц, 1 H) 3,48 (brs, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,54, 10,12 Гц, 1 H) 4,56 (dd, *J*=12,54, 2,20 Гц, 1 H) 7,33 (t, *J*=8,69 Гц, 1 H) 7,56 (t, *J*=9,13 Гц, 1 H) 7,70 (brs, 1 H) 7,85-7,98 (m, 2 H) 8,20 (dd, *J*=5,72, 2,64 Гц, 1 H) 11,14 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 420 $(M-H)^-$ Точная масса: 421,1.

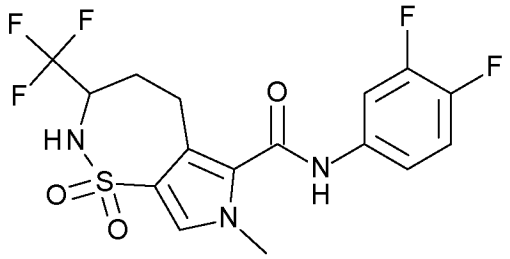
Соединение **46**: (3R)-7-фтор-*N*-(3-фтор-4-метилфенил)-3-изопропил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-5,1λ^6,2-бензоксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **46** (155,1 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **44**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 1,98 Гц, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,78, 6,78 Гц, 1 H) 2,24 (d, *J*=1,54 Гц, 3 H) 3,41-3,60 (m, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,32, 9,90 Гц, 1 H) 4,53 (dd, *J*=12,54, 2,20 Гц, 1 H) 7,13 (t, *J*=9,24 Гц, 1 H)

7,29 (t, *J*=8,58 Гц, 1 H) 7,40-7,52 (m, 1 H) 7,63 (dd, *J*=6,93, 2,53 Гц, 1 H) 7,68 (brd, *J*=7,48 Гц, 1 H) 7,87 (dd, *J*=8,80, 6,38 Гц, 1 H) 10,70 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 409 $(M-H)^-$ Точная масса: 410,1.

Соединение **47:** *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Растворяли 1,1,1-трифторбут-3-ен-2-иламин (306 мг, 1,90 ммоль) в пиридине (5 мл). Добавляли метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (500 мг, 1,58 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане за 15 объемов колонки. Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением метил-3-бром-1-метил-4-[1-(трифторметил)аллилсульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (385 мг) в виде белого порошка. Способ D; Rt: 1,74 минуты. масса/заряд: 405 $(M+H)^+$ точная масса: 404,0.

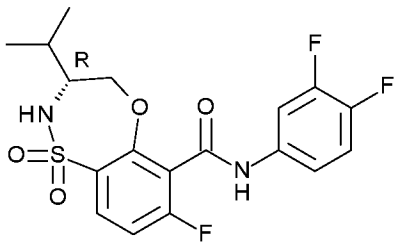
Метил-3-бром-1-метил-4-[1-(трифторметил)аллилсульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (385 мг), бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (211 мг, 0,41 ммоль) и триметиламин (286 мкл, 2,07 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 30 минут при 120°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане за 15 объемов колонки. Фракции продукта концентрировали in vacuo с получением метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (152 мг) в виде

белого твердого вещества. Способ D; Rt: 1,64 минуты. масса/заряд: 405 $(M+H)^+$ точная масса: 404,0.

Метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (152 мг) и Pd/C (10%) (50 мг, 0,047 ммоль) вносили в MeOH (50 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (153 мг) в виде белого порошка.

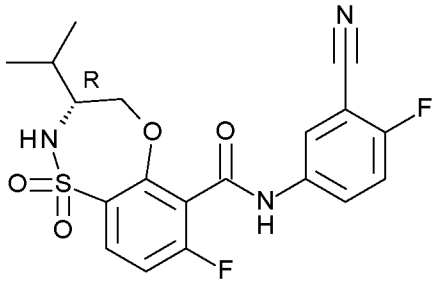
Метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (153 мг) и 3,4-дифторанилин (57 мкл, 0,56 ммоль) растворяли в THF (10 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,41 мл, 1 M в THF, 1,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH), соединение **47** (73 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,58-1,69 (m, 1 H), 2,11 (br dd, J=13,8, 6,3 Гц, 1 H), 2,84-2,95 (m, 1 H), 3,12 (br dd, J=15,6, 6,2 Гц, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,18-4,31 (m, 1 H), 7,37-7,50 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79-7,88 (m, 1 H), 8,04 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 10,54 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,82 минуты. масса/заряд: 422 $(M-H)^-$ Точная масса: 423,1.

<u>Соединение **48**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-фтор-3-изопропил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-5,1λ^6,2-бензоксатиазепин-6-карбоксамид.</u>



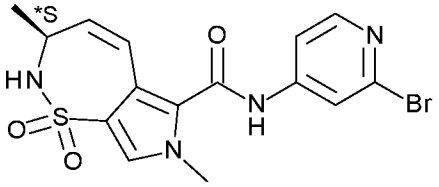
Соединение **48** (75,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **12**, с применением D-валинола вместо DL-аланинола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,71, 1,87 Гц, 6 H) 1,66-1,94 (m, 1 H) 3,48 (br t, *J*=7,59 Гц, 1 H) 3,80 (dd, *J*=12,43, 10,01 Гц, 1 H) 4,55 (dd, *J*=12,54, 2,20 Гц, 1 H) 7,23-7,35 (m, 1 H) 7,36-7,51 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,79-7,94 (m, 2 H) 10,97 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,02 минуты. масса/заряд: 413 $(M-H)^-$ Точная масса: 414,1.

Соединение **49:** (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-фтор-3-изопропил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-5,1λ^6,2-бензоксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **49** (39,7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **48**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,82, 2,20 Гц, 6 H) 1,80 (dq, *J*=13,64, 6,82 Гц, 1 H) 3,43-3,54 (m, 1 H) 3,81 (dd, *J*=12,43, 10,01 Гц, 1 H) 4,56 (dd, *J*=12,54, 2,20 Гц, 1 H) 7,32 (t, *J*=8,58 Гц, 1 H) 7,56 (t, *J*=9,13 Гц, 1 H) 7,71 (brs, 1 H) 7,84-8,04 (m, 2 H) 8,20 (dd, *J*=5,61, 2,75 Гц, 1 H) 11,15 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,97 минуты. масса/заряд: 420 $(M-H)^-$ Точная масса: 421,1.

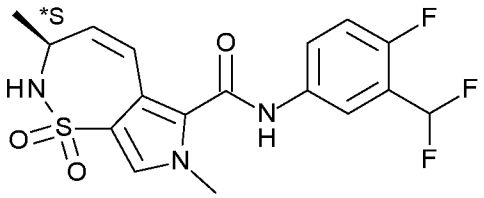
Соединение **50:** (3*S)-*N*-(2-бром-4-пиридил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **50** (42 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 4-амино-2-бромпиридина вместо 3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d,

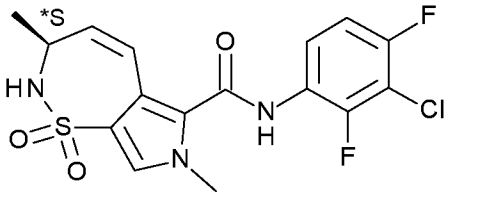
J=7,5 Гц, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,19-4,33 (m, 1 H), 5,61 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 6,45 (dd, J=12,8, 2,6 Гц, 1 H), 7,55-7,60 (m, 2 H), 7,63 (dd, J=5,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,29 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 11,05 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,52 минуты. масса/заряд: 411 $(M+H)^+$ Точная масса: 410,0.

Соединение **51**: (3*S)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **51** (46 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, J=7,5 Гц, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,20-4,33 (m, 1 H), 5,57 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 6,46 (dd, J=12,6, 2,6 Гц, 1 H), 7,23 (br t, J=54,4 Гц, 1 H), 7,38 (t, J=9,6 Гц, 1 H), 7,51-7,58 (m, 2 H), 7,77-7,87 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,3, 2,7 Гц, 1 H), 10,75 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 398 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1.

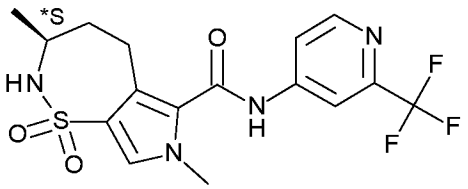
Соединение **52**: (3*S)-*N*-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **52** (40 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **29**, с применением 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 3,4,5-трифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (d, J=7,5 Гц, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20-4,33 (m, 1 H), 5,60 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 6,58 (dd, J=12,7, 2,5 Гц, 1 H), 7,36 (td, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,57 (d, J=9,3 Гц, 1 H),

7,64 (td, J=8,7, 5,8 Гц, 1 H), 10,45 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 400 $(M-H)^-$ Точная масса: 401,0.

Соединение **53:** (3*S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-*N*-[2-(трифторметил)-4-пиридил]-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.

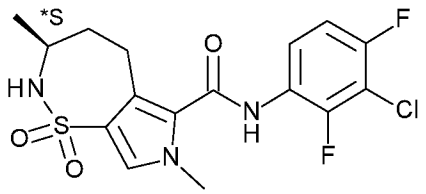


К раствору метил-3-бром-1-метил-4-[[(1*S)-1-метилаллил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (3,5 г, 10 ммоль) в DMA (200 мл) в трубке под давлением, продутой азотом, добавляли основание Хунига (1,89 мл, 0,75 г/мл, 11,0 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,76 г, 1,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали в течение 10 минут при 140°C. Реакционную смесь выливали в HCl (водн., 0,5 M, 150 мл). Полученную в результате суспензию экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), концентрировали и остаток (8 г) очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 40%). Необходимые фракции объединяли и концентрировали. Их очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением метил-(3*S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (640 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,74 минуты. масса/заряд: 269 $(M-H)^-$ точная масса: 270,1.

Метил-(3*S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (400 мг, 1,48 ммоль) растворяли в MeOH (40 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (10%) (157 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через дикалит. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением метил-(3S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (360 мг) в виде белого порошка.

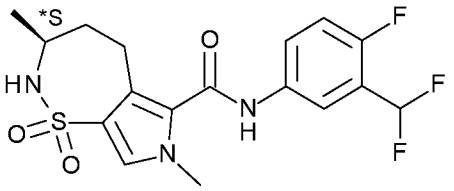
К раствору метил-(3S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (72 мг) и 4-амино-2-трифторметилпиридина (51 мг, 0,32 ммоль) в THF (5 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,06 мл, 1 М в THF, 1,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **53** (60 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,29-1,42 (m, 1 H), 1,79-1,89 (m, 1 H), 2,80-2,91 (m, 1 H), 2,94-3,05 (m, 1 H), 3,56-3,67 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,86 (dd, J=5,6, 2,0 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,64 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 10,94 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 1,63 минуты. масса/заряд: 403 $(M+H)^+$ Точная масса: 402,1.

Соединение **54**: (3*S)-*N*-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



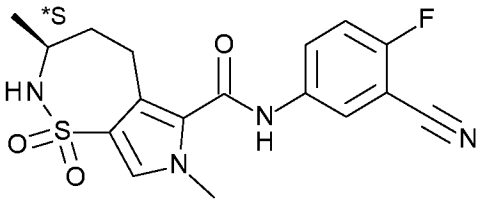
Соединение **54** (24 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с применением 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 4-амино-2-трифторметилпиридина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,38 (q, J=12,4 Гц, 1 H), 1,87 (br dd, J=14,1, 6,6 Гц, 1 H), 2,76-2,89 (m, 1 H), 3,12 (br dd, J=15,5, 6,6 Гц, 1 H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,35 (td, J=9,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,65 (td, J=8,8, 5,8 Гц, 1 H), 10,18 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 402 $(M-H)^-$ Точная масса: 403,1.

Соединение **55:** (3*S)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



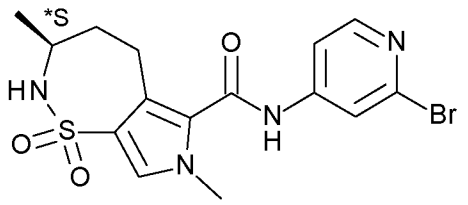
Соединение **55** (55 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 4-амино-2-трифторметилпиридина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,36 (q, J=12,3 Гц, 1 H), 1,85 (br dd, J=13,9, 6,4 Гц, 1 H), 2,76-2,90 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,57-3,74 (m, 4 H), 7,01 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=54,4 Гц, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,74-7,86 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,4, 2,7 Гц, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 400 $(M-H)^-$ Точная масса: 401,1.

Соединение **56:** (3*S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



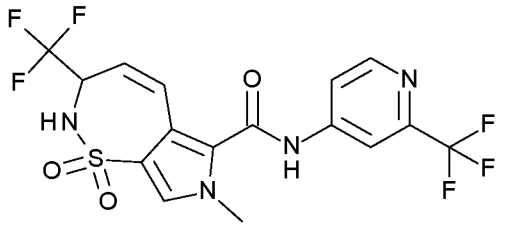
Соединение **56** (53 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 4-амино-2-трифторметилпиридина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,35 (br q, J=12,5 Гц, 1 H), 1,84 (br dd, J=14,1, 6,4 Гц, 1 H), 2,78-2,89 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,56-3,66 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,02 (d, J=9,5 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 375 $(M-H)^-$ Точная масса: 376,1.

Соединение **57:** (3*S)-*N*-(2-бром-4-пиридил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **57** (25 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **53**, с применением 4-амино-2-бромпиридина вместо 4-амино-2-трифторметилпиридина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,35 (q, J=12,3 Гц, 1 H), 1,79-1,91 (m, 1 H), 2,79-2,89 (m, 1 H), 2,91-3,00 (m, 1 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 7,04 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,61 (dd, J=5,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,95 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,27 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 10,78 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 411 $(M-H)^-$ Точная масса: 412,0.

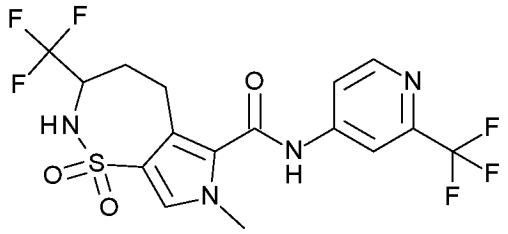
Соединение **58**: 7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)-4-пиридил]-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (200 мг) и 4-амино-2-трифторметилпиридин (102 мг, 0,62 ммоль) растворяли в THF (4 мл). Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1,85 мл, 1 M в THF, 1,85 ммоль) к реакционной смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **58** (10 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,78 (s, 3 H), 4,89 (br dd, J=11,1, 8,2 Гц, 1 H), 5,82 (dd, J=12,2, 3,0 Гц, 1 H), 6,86 (dd, J=12,2, 2,7 Гц, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (dd,

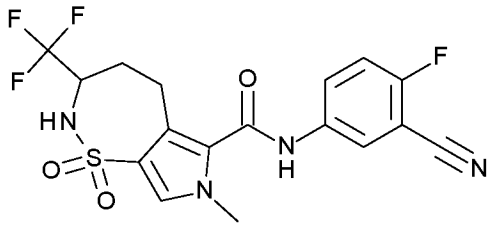
J=5,5, 2,0 Гц, 1 H), 8,20 (d, J=1,9 Гц, 1 H), 8,67 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 11,27-11,32 (m, 1 H); Способ D; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 455 $(M+H)^+$ Точная масса: 454,1.

Соединение **59:** 7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-*N*-[2-(трифторметил)-4-пиридил]-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **59** (118 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **47**, с применением 4-амино-2-трифторметилпиридина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,64 (q, J=12,2 Гц, 1 H), 2,06-2,15 (m, 1 H), 2,87-2,98 (m, 1 H), 3,13-3,29 (m, 1 H), 3,68-3,80 (m, 3 H), 4,20-4,32 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,87 (dd, J=5,5, 2,0 Гц, 1 H), 8,07 (brd, J=9,9 Гц, 1 H), 8,19 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,66 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 11,03 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,75 минуты. масса/заряд: 457 $(M+H)^+$ Точная масса: 456,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **59a** и **59b** посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Способ H; Rt: **59a**: 1,65 мин., **59b**: 2,36 мин.

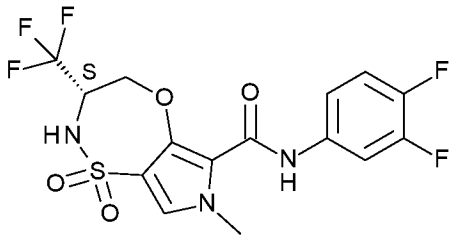
Соединение **60:** *N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **60** (139 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **47**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59-1,70 (m, 1 H), 2,06-2,16 (m, 1 H), 2,84-2,96 (m, 1 H), 3,10-3,21

(m, 1 H), 3,66-3,78 (m, 3 H), 4,19-4,32 (m, 1 H), 7,51-7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 10,61-10,71 (m, 1 H); Способ D; Rt: 1,73 минуты. масса/заряд: 429 $(M-H)^-$ Точная масса: 430,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **60a** и **60b** посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Способ I; Rt: **60a**:1,16 минуты, **60b**: 1,61 минуты.

Соединение **61:** (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



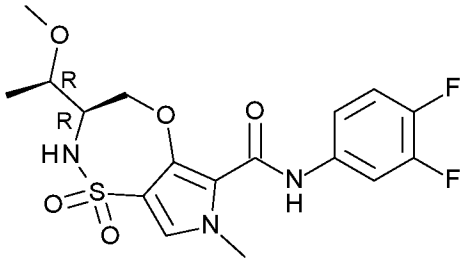
Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (250 мг) и гидрохлорид (2S)-2-амино-3,3,3-трифторпропан-1-ола (153 мг, 0,93 ммоль) растворяли в пиридине (2 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (254 мг).

Этил-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилат (254 мг) и 3,4-дифторанилин (0,071 мл, 0,7 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,8 мл, 1 M в THF, 2,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 50 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1 с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-

(гидроксиметил)этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (198 мг). Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 446 $(M+H)^+$ Точная масса: 445,1.

Растворяли *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[(1S)-2,2,2-трифтор-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамид (198 мг) и фторид цезия (173 мг, 1,14 ммоль) в DMF (5 мл) и нагревали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **61** в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,83 (s, 3 H), 4,29 (dd, J=12,7, 9,4 Гц, 1 H), 4,49-4,62 (m, 1 H), 4,91 (dd, J=13,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,37-7,46 (m, 1 H), 7,46-7,52 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 8,75 (brs, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 426 $(M+H)^+$ Точная масса: 425,1.

Соединение **62:** (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1R)-1-метоксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (250 мг), O-метил-L-треонин (119 мг, 0,89 ммоль) и основание Хунига (0,46 мл, 2,68 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж и использовали градиент от гептана до EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,1 с получением (2S,3R)-2-[(5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил)сульфониламино]-3-метоксибутановой кислоты в виде грязно-белого порошка (310 мг).

Растворяли (2S,3R)-2-[(5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил)сульфониламино]-3-метоксибутановую кислоту (310

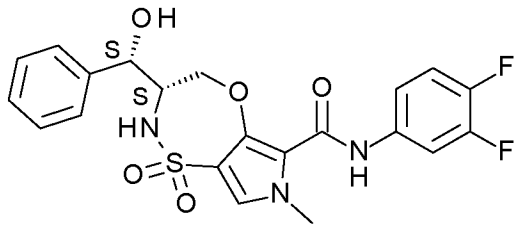
мг) и 3,4-дифторанилин (86 мкл, 0,85 ммоль) в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (4,23 мл, 1 М в THF, 4,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 50 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,1 с получением (2S,3R)-2-[[5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]-3-метоксибутановой кислоты в виде грязно-белого порошка (324 мг).

Растворяли (2S,3R)-2-[[5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]-3-метоксибутановую кислоту в THF (10 мл), и добавляли по каплям раствор алюмогидрида лития (1,44 мл, 1 М в THF, 1,44 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли сульфат натрия декагидрат (348 мг, 1,08 ммоль) с последующим добавлением Na_2SO_4. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1 с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[(1R,2R)-1-(гидроксиметил)-2-метоксипропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (50 мг).

Растворяли *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[(1R,2R)-1-(гидроксиметил)-2-метоксипропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (50 мг) в DMF (5 мл). Добавляли фторид цезия (70 мг, 0,46 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж и использовали градиент от гептана до EtOAc с получением соединения **62** (23,9 мг) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 3,28 (s, 3 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,77 (br dd, J=7,9, 3,3 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,5, 9,0 Гц, 1 H), 4,70 (dd, J=12,7, 1,2 Гц, 1 H), 7,36-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,51-7,62 (m, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,42

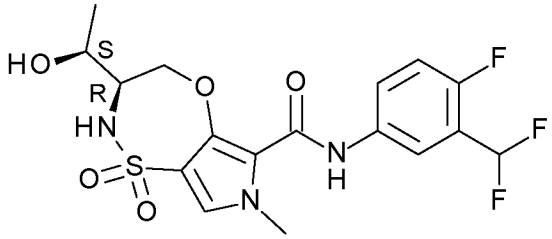
(s, 1 H); Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 416 $(M+H)^+$ Точная масса: 415,1.

Соединение **63**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(S)-гидрокси(фенил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **63** (32,7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением (1S,2S)-(+)-2-амино-1-фенил-1,3-пропандиола вместо DL-аланинола. После нагревания в течение ночи при 100°C в DMF достигали замыкания кольца и соединение **63** очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 3,85-3,96 (m, 1 H), 4,01 (dd, J=12,4, 9,1 Гц, 1 H), 4,72 (brd, J=11,9 Гц, 1 H), 4,86 (t, J=4,3 Гц, 1 H), 5,67 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,25-7,31 (m, 1 H), 7,31-7,48 (m, 8 H), 7,79-7,90 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 462 $(M-H)^-$ Точная масса: 463,1.

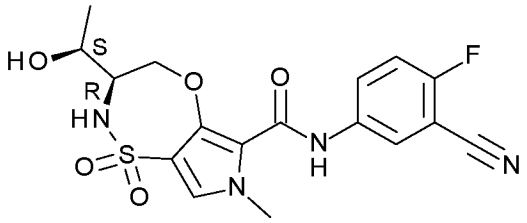
Соединение **64**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **64** (124,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **35**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина и нагреванием в течение ночи при 100°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,35-3,46 (m, 1 H), 3,55-3,67 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd,

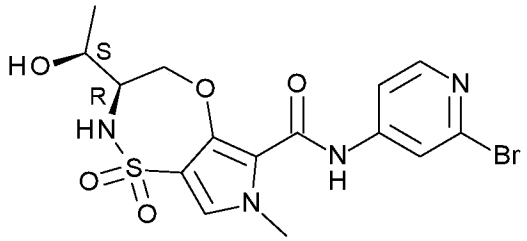
J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,89 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,05 (brs, 1 H), 7,21 (t, J=54,4 Гц, 1 H), 7,35 (t, J=9,5 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,61 (brs, 1 H), 7,82 (dt, J=8,1, 4,1 Гц, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,41-9,51 (m, 1 H); Способ B; Rt: 0,87 минуты. масса/заряд: 432 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,1.

Соединение **65:** (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **65** (29,2 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3-(дифторметил)-4-фторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,41 (br t, J=8,0 Гц, 1 H), 3,61 (brs, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,9, 9,1 Гц, 1 H), 4,88-4,96 (m, 1 H), 5,06 (brs, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,51 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,64 (brs, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 407 $(M-H)^-$ Точная масса: 408,1.

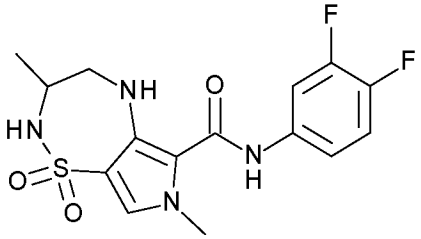
Соединение **66:** (3R)-*N*-(2-бром-4-пиридил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **66** (82,9 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с применением 4-амино-2-бромпиридина вместо 3-(дифторметил)-4-фторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,34-3,46 (m, 1 H), 3,56-3,66 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,92 (dd, J=12,7,

1,9 Гц, 1 H), 5,07 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,61-7,70 (m, 1 H), 7,72 (dd, J=5,6, 1,9 Гц, 1 H), 8,02 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,24 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,65 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,75 минуты. масса/заряд: 443 $(M-H)^-$ Точная масса: 444,0.

Соединение **67:** *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f][1,2,5]тиадиазепин-6-карбоксамид.



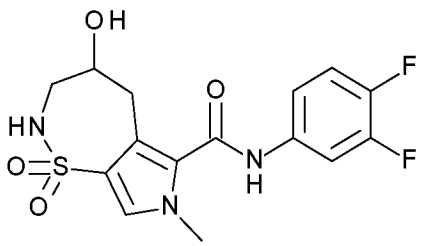
Растворяли карбаминовую кислоту, н-(2-аминопропил)-, 1,1-диметилэтиловый сложный эфир (850 мг, 4,64 ммоль) в DCM (20 мл.). Добавляли основание Хунига (1,92 мл, 11,1 ммоль) и затем добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали водой и органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане за 15 объемов колонки. Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением этил-4-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метилэтил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,3 г) в виде белого порошка.

Этил-4-[[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метилэтил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,3 г) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл). Добавляли HCl (8 мл, 4 M в диоксане, 31,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Осажденный продукт отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением гидрохлорида этил-4-[(2-амино-1-метилэтил)сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1 г) в виде белого твердого вещества. Способ B; Rt: 0,50 минуты. масса/заряд: 208 $(M+H)^+$ Точная масса: 307,1.

Гидрохлорид этил-4-[(2-амино-1-метилэтил)сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (539 мг) и 3,4-дифторанилин (0,19 мл, 1,88 ммоль) растворяли в THF (20 мл). Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (7,8 мл, (1 М в THF), 7,8 ммоль) к реакционной смеси. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 15 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью 2-MeTHF и органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в DIPE, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением 4-[(2-амино-1-метилэтил)сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамида (500 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

В сосуд для обработки под действием микроволнового излучения загружали 4-[(2-амино-1-метилэтил)сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид (200 мг), воду (15 мл) и 1,4-диоксан (3 мл). Сосуд закупоривали и смесь облучали при 150°C в течение 6 часов. Смесь нейтрализовали с помощью HCl (водн., 1 М). Смесь экстрагировали с помощью DCM и органическую фазу отделяли, высушивали (MgSO4), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **67** (16 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, *J*=6,9 Гц, 3 H), 2,80 (dd, *J*=14,1, 8,5 Гц, 1 H), 3,39 (dd, *J*=13,7, 1,6 Гц, 1 H), 3,48-3,60 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 5,45 (brs, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,31-7,35 (m, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,36-7,43 (m, 1 H), 7,78 (ddd, *J*=13,4, 7,4, 2,2 Гц, 1 H), 10,45 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 369 $(M-H)^-$ Точная масса: 370,1.

<u>Соединение **68**: *N*-(3,4-дифторфенил)-4-гидрокси-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.</u>



Добавляли по каплям 1-пентен-4-ин (6,2 г) и этилизоцианоацетат (35,3 г, 297 ммоль), растворенные в диоксане (100 мл), к суспензии карбоната серебра (3,88 г, 14,1 ммоль) в диоксане (200 мл) при температуре 80-90°C на протяжении 45 минут. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 80°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане за 10 объемов колонки с получением этил-3-аллил-1H-пиррол-2-карбоксилата (15,7 г) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 3,48 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 4,22 (q, J=7,2 Гц, 2 H), 4,93-4,98 (m, 1 H), 4,98-5,06 (m, 1 H), 5,93 (ddt, J=16,9, 10,1, 6,6, 6,6 Гц, 1 H), 6,01 (t, J=2,4 Гц, 1 H), 6,88 (t, J=2,9 Гц, 1 H), 11,51 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 1,83 минуты. масса/заряд: 180 $(M+H)^+$ Точная масса: 179,1.

Этил-3-аллил-1H-пиррол-2-карбоксилат (15,7 г) и метилйодид (14,3 г, 100 ммоль) растворяли в DMF (150 мл) и перемешивали на ледяной бане. Добавляли порциями NaH (4,37 г, 60% взвесь в минеральном масле, 109 ммоль) на протяжении 10 минут и реакционную смесь перемешивали 1 час. Добавляли порциями дополнительное количество NaH (2,27 г, 60% взвесь в минеральном масле, 56,8 ммоль) с последующим добавлением метилйодида (7,19 г, 50,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час на ледяной бане. Реакционную смесь гасили этанолом (10 мл) и разбавляли водой (500 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане за 10 объемов колонки с получением этил-3-аллил-1-метилпиррол-2-карбоксилата (13,2 г) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 3,45 (d, J=6,6 Гц, 2 H), 3,80 (s, 3

H), 4,21 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 4,93-5,04 (m, 2 H), 5,86-5,97 (m, 2 H), 6,97 (d, J=2,4 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 2,07 минуты. масса/заряд: 194 $(M+H)^+$ Точная масса: 193,1.

Добавляли тетраоксид осмия (2,43 г, 2,5% в трет-бутаноле, 0,239 ммоль) к этил-3-аллил-1-метилпиррол-2-карбоксилату (1156 мг, 5,982 ммоль) в ACN (50 мл) и перемешивали 10 минут. Добавляли воду (10 мл) с последующим добавлением бензилоксикарбониламино-4-хлорбензоата (1,83 г, 5,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа и затем гасили с помощью $K_2S_2O_5$ (водн., насыщ., 10 мл), разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане за 10 объемов колонки с получением этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-гидроксипропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,25 г) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 2,67 (dd, J=14,0, 7,2 Гц, 1 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 3,00-3,08 (m, 1 H), 3,60-3,75 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 4,57 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 6,01 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 6,94 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,06 (br t, J=5,6 Гц, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H); Способ D; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 361 $(M+H)^+$ Точная масса: 360,1.

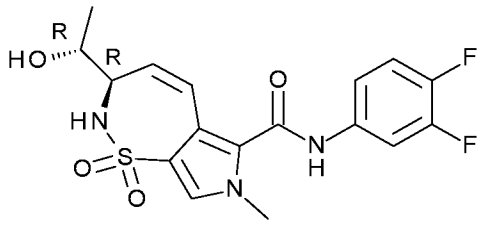
Этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-гидроксипропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (920 мг) растворяли в EtOH (100 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (10%) (100 мг, 0,094 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через дикалит. Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением этил-3-(3-амино-2-гидроксипропил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (549 мг) в виде масла. Способ D; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 227 $(M+H)^+$ Точная масса: 226,1.

Хлорсульфоновую кислоту (2,06 г, 17,7 ммоль), растворенную в дихлорметане (10 мл), добавляли к этил-3-(3-амино-2-гидроксипропил)-1-метилпиррол-2-карбоксилату (500 мг) в DCM (25

мл) на ледяной бане и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли ACN (150 мл) и реакционную смесь перемешивали 1 час. Добавляли Na_2CO_3 (2,58 г, 24,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час. Добавляли Na_2CO_3 (2,58 г, 24,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 2 часов. Добавляли 5 г Na_2CO_3 и реакционную смесь перемешивали в течение выходных. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DMF (5 мл), фильтровали и как таковой подвергали колоночной хроматографии с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане за 10 объемов колонки с получением этил-4-гидрокси-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (51 мг) в виде прозрачной смолы.

Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,4 мл, 1 M в THF, 1,4 ммоль) к раствору этил-4-гидрокси-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (51 мг) и 3,4-дифторанилина (40 мг, 0,31 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и остаток растворяли в метаноле (5 мл), добавляли воду до кристаллизации продукта. Соединение **68** (15,5 мг) отфильтровывали в виде бежевых кристаллов и высушивали in vacuo при 50°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,92-3,09 (m, 2 H), 3,21-3,27 (m, 2 H), 3,49-3,59 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 5,06 (d, J=4,4 Гц, 1 H), 7,34 (br t, J=6,7 Гц, 1 H), 7,38-7,47 (m, 3 H), 7,82-7,90 (m, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 372 $(M+H)^+$ Точная масса: 371,1; Т.ПЛ.: 229,0 °C.

<u>Соединение **69**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.</u>



К раствору *N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-треонинметилового сложного эфира (10 г, 42,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли 2-метоксипропен (8,22 мл, 85,7 ммоль)) и камфорсульфоновую кислоту (100 мг, 0,43 ммоль)) при 0°C в атмосфере азота. Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили с помощью Et_3N (5 мл) и органические растворители удаляли in vacuo. Очистку остатка проводили посредством флэш-хроматографии (силикагель, от 0 до 15% EtOAc в гептанах) с получением O3-*трет*-бутил-O4-метил-(4S,5R)-2,2,5-триметилоксазолидин-3,4-дикарбоксилата (10,5 г) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,25-1,54 (m, 18 H), 3,66-3,72 (m, 3 H), 3,86-3,91 (m, 1 H), 4,06-4,13 (m, 1 H) (ротамеры).

К перемешиваемому раствору бромида метилтрифенилфосфония (27,4 г, 76,7 ммоль) в THF (77 мл) при 0°C одной порцией добавляли KOtBu (8,39 г, 74,8 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение дополнительного одного часа при такой же температуре перед применением. К перемешиваемому раствору O3-*трет*-бутил-O4-метил-(4S,5R)-2,2,5-триметилоксазолидин-3,4-дикарбоксилата (10,5 г, 38,42 ммоль) в CH_2Cl_2 (125 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (1 M в гексанах, 77 мл) в течение 1 часа при -78°C в атмосфере азота. После дополнительных 2 часов при такой же температуре добавляли по каплям суспензию илида THF в течение 40 минут. Спустя дополнительные 15 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и спустя дополнительные 3 часа при такой же температуре реакционную смесь нагревали до 50°C. Спустя дополнительные 14 часов при такой же температуре реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью H_2O (50 мл), затем с помощью водного раствора HCl (водн., 1 M,

150 мл) и слои разделяли. Водный остаток экстрагировали с помощью EtOAc (4×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×250 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали посредством флэш-хроматографии (от 1 до 23% EtOAc в гептане) на силикагеле с получением *трет*-бутил-(4R,5R)-2,2,5-триметил-4-винилоксазолидин-3-карбоксилата (4,5 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,28 (d, J=6,0 Гц, 3 H), 1,36-1,49 (m, 9 H), 1,49-1,53 (m, 3 H), 1,57-1,63 (m, 3 H), 3,72 (brs, 1 H), 3,78-3,89 (m, 1 H), 5,08-5,29 (m, 2 H), 5,44-5,92 (m, 1 H).

Растворяли *трет*-бутил-(4R,5R)-2,2,5-триметил-4-винилоксазолидин-3-карбоксилат (4,5 г) в диэтиловом эфире (150 мл) и добавляли HCl (47 мл, 4 M в диоксане, 186 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали до сухого состояния. Остаток растирали в диэтиловом эфире и концентрировали до сухого состояния. К данному остатку добавляли предварительно смешанный раствор 4,7 мл H_2O в 47 мл 4 M HCl в диоксане, охлажденный до 0°C с применением ледяной/водяной бани, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов, при этом обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры. Затем смесь разбавляли толуолом (50 мл) и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Затем остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3×50 мл) для удаления остатков воды с получением гидрохлорида (2R,3R)-3-аминопент-4-ен-2-ола (3,35 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (d, J=6,3 Гц, 3 H), 3,32-3,48 (m, 1 H), 3,62-3,78 (m, 1 H), 5,22-5,50 (m, 2 H), 5,80 (ddd, J=17,3, 10,5, 7,9 Гц, 1 H), 8,16 (brs, 3 H).

Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2,12 г) растворяли в DCM (200 мл) и добавляли (2R,3R)-3-аминопент-4-ен-2-ол (3,35 г, 32,1 ммоль) и основание Хунига (13,9 мл, 80,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 40 мл). Слои разделяли и органические слои

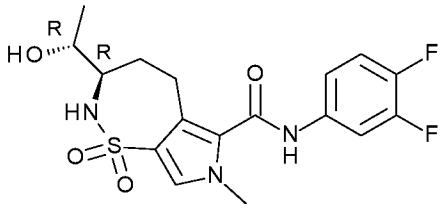
высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением коричневого остатка, который очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-бром-4-[[(1R)-1-[(1R)-1-гидроксиэтил]аллил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (2,60 г) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, J=6,0 Гц, 3 H), 3,55-3,67 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,57-4,77 (m, 1 H), 4,97-5,10 (m, 2 H), 5,71 (ddd, J=17,3, 10,5, 5,7 Гц, 1 H), 7,35 (brs, 1 H), 7,70 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,70 минуты. масса/заряд: 379 $(M-H)^-$ Точная масса: 380,0.

К раствору метил-3-бром-4-[[(1R)-1-[(1R)-1-гидроксиэтил]аллил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (600 мг) в DMA (5 мл), продутому азотом, добавляли основание Хунига (0,3 мл, 1,73 ммоль) и бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0) (0,16 г, 0,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 5 минут при 140°C. Реакционную смесь разбавляли метанолом (60 мл) и очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением метил-(3R)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (160 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Гц, 3 H) 3,73-3,87 (m, 6 H) 3,87-3,93 (m, 1 H) 4,09 (brs, 1 H) 4,94 (brd, J=4,0 Гц, 1 H) 5,93 (dd, J=12,8, 2,6 Гц, 1 H) 7,17 (dd, J=12,9, 2,8 Гц, 1 H) 7,31 (brs, 1 H) 7,69 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,60 минуты. масса/заряд: 299 $(M-H)^-$ Точная масса: 300,1.

Метил-(3R)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (160 мг) и 3,4-дифторанилин (76 мг, 0,59 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,4 мл, 1 M в THF, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 60 минут при комнатной температуре. Добавляли 3,4-дифторанилин (21 мг, 0,16 ммоль) с последующим добавлением бис(триметилсилил)амида лития (1 мл, 1 M в THF, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

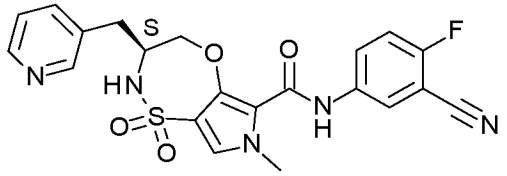
температуре в течение 30 минут. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали два раза с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) и затем посредством препаративной HPLC (Hypersyl C18 BDS-3 мкм,100×4,6 мм) подвижная фаза (NH_4HCO_3 0,2% в воде, ACN) с получением соединения **69** (68 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 3,85-3,94 (m, 1 H), 4,11 (brs, 1 H), 4,92 (brs, 1 H), 5,81 (dd, J=12,7, 2,5 Гц, 1 H), 6,59 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 7,22 (brs, 1 H), 7,39-7,47 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1 H), 10,74 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,79 минуты. масса/заряд: 396 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1.

Соединение **70**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид.



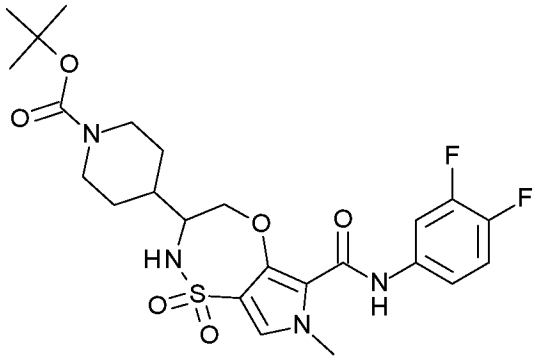
Соединение **69** (32 мг) растворяли в MeOH (40 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (10%) (24 мг, 0,022 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 60 минут. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением белого остатка, который очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением соединения **70** (23 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,44 (q, J=12,1 Гц, 1 H), 1,90 (br dd, J=14,1, 6,6 Гц, 1 H), 2,78 (br t, J=13,2 Гц, 1 H), 3,02 (br dd, J=15,3, 5,4 Гц, 1 H), 3,38-3,48 (m, 1 H), 3,63-3,73 (m, 4 H), 4,61 (brd, J=3,7 Гц, 1 H), 6,69 (brd, J=8,6 Гц, 1 H), 7,38-7,47 (m, 3 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 10,48 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,79 минуты. масса/заряд: 398 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1

Соединение **71:** (3S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **71** (11,2 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **38**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,66-2,76 (m, 1 H) 2,88 (dd, *J*=14,1, 4,8 Гц, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,86-3,98 (m, 1 H) 4,03 (dd, *J*=12,7, 9,1 Гц, 1 H) 4,67 (brd, *J*=12,3 Гц, 1 H) 7,37 (dd, *J*=7,7, 4,8 Гц, 1 H) 7,48-7,55 (m, 2 H) 7,68-7,81 (m, 2 H) 7,99-8,04 (m, 1 H) 8,18 (dd, *J*=5,7, 2,6 Гц, 1 H) 8,45-8,50 (m, 2 H) 9,55 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 456 $(M+H)^+$ Точная масса: 455,1.

Соединение **72:** *трет*-бутил-4-[6-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3-ил]пиперидин-1-карбоксилат.

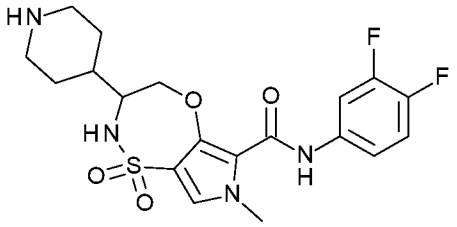


К охлажденному (-78°C) раствору *трет*-бутил-4-(1-амино-2-метокси-2-оксоэтил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г) в THF (50 мл) добавляли по каплям алюмогидрид лития (3,56 мл, 1 M в THF, 3,562 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 часов и обеспечивали повышение температуры смеси до комнатной температуры. Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Осторожно добавляли сульфат натрия декагидрат (1,72 г, 5,34 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли Na_2SO_4 и

смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% $MeOH/NH_3$ (90/10) в DCM за 10 объемов колонки. Фракции продукта концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата (513 мг) в виде масла.

Соединение **72** (127 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением *трет*-бутил-4-(1-амино-2-гидроксиэтил)пиперидин-1-карбоксилата вместо DL-аланинола и нагреванием 6 часов при 110°C вместо 2 часов при 140°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,12-1,27 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H), 1,71 (br t, *J*=12,7 Гц, 3 H), 2,67 (brs, 2 H), 3,47-3,55 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,90-4,05 (m, 2 H), 3,96-4,01 (m, 1 H), 4,71 (d, *J*=10,9 Гц, 1 H), 7,35-7,45 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 2 H), 7,62 (d, *J*=9,7 Гц, 1 H), 7,85 (ddd, *J*=13,2, 7,4, 2,4 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 539 $(M-H)^-$ Точная масса: 540,2.

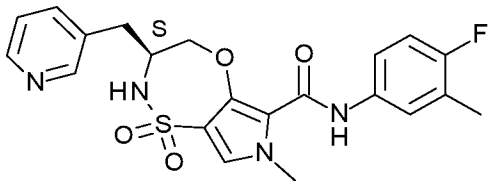
<u>Соединение **73**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(4-пиперидил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.</u>



Соединение **72** (119 мг) суспендировали в DCM (5 мл). Добавляли TFA (0,25 мл, 3,30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN). Фракции продукта собирали с получением соединения **73** (21 мг) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,25 (m, 2 H), 1,51-1,71 (m, 3 H),

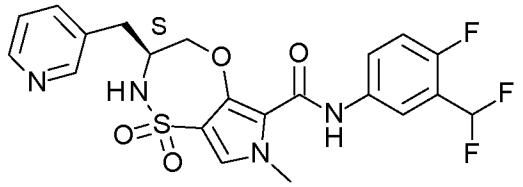
1,75 (s, 1 H), 2,34-2,45 (m, 2 H), 2,89-2,97 (m, 2 H), 3,39-3,49 (m, 1 H), 3,80-3,85 (m, 3 H), 3,95 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,72 (dd, J=12,9, 1,9 Гц, 1 H), 7,36-7,57 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,34-9,48 (m, 1 H); Способ B; Rt: 0,72 минуты. масса/заряд: 441 $(M+H)^+$ Точная масса: 440,1.

Соединение **74:** (3S)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **74** (29 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **38**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,23 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 2,66-2,75 (m, 1 H), 2,85-2,92 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,93 (brs, 1 H), 3,99-4,11 (m, 1 H), 4,67 (dd, J=12,5, 2,0 Гц, 1 H), 7,10 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J=7,7, 5,1 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,49 (brd, J=4,6 Гц, 1 H), 7,53-7,58 (m, 1 H), 7,70-7,80 (m, 2 H), 8,46 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 445 $(M+H)^+$ Точная масса: 444,1.

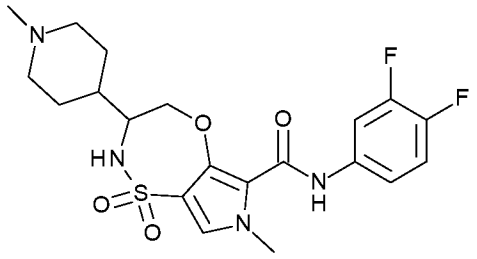
Соединение **75:** (3S)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-7-метил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



Соединение **75** (5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **38**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,65-2,76 (m, 1 H), 2,87 (br dd, J=14,3, 4,8 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (brs, 1 H), 4,00-4,08 (m, 1 H), 4,65 (dd, J=12,8, 2,2 Гц, 1 H), 7,20 (t, J=48,0 Гц, 1 H), 7,35-7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H),

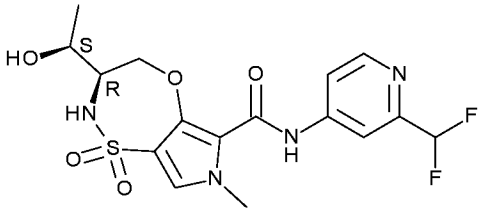
7,70-7,83 (m, 3 H), 8,02 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1 H), 8,49 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 481 $(M+H)^+$ Точная масса: 480,1.

Соединение **76**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-3-(1-метил-4-пиперидил)-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



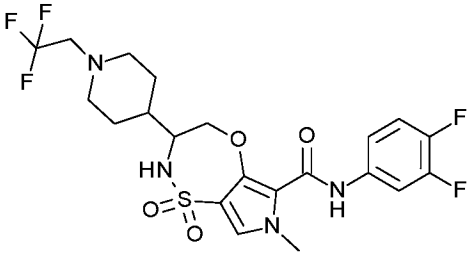
Соединение **73** (109 мг) растворяли в MeOH (1 мл) и DCE (2 мл). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли формальдегид (22 мкл, 1,09 г/мл, 0,297 ммоль) с последующим добавлением цианоборогидрида натрия (33 мг, 0,50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель выпаривали и остаток разделяли между NaOH (водн., 1 M) и Me-THF. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO4), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% DCM/NH_3 раств. в MeOH (90/10) в DCM за 10 объемов колонки. Фракции продукта концентрировали in vacuo. Продукт кристаллизовали из воды:MeOH с получением соединения **76** (51 мг) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,24-1,47 (m, 3 H), 1,64-1,83 (m, 4 H), 2,09-2,16 (m, 3 H), 2,71-2,84 (m, 2 H), 3,39-3,53 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,95 (dd, J=12,9, 9,1 Гц, 1 H), 4,73 (dd, J=13,0, 2,0 Гц, 1 H), 7,36-7,53 (m, 3 H), 7,58 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 9,38-9,43 (m, 1 H); Способ B; Rt: 0,75 минуты. масса/заряд: 455 $(M+H)^+$ Точная масса: 454,1.

Соединение **77**: (3R)-*N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **77** (72,7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **64**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3-(дифторметил)-4-фторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,43 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 2,12 (s, 1 H), 3,85 (tdd, J=9,2, 9,2, 4,8, 2,4 Гц, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 4,19 (quin, J=6,1 Гц, 1 H), 4,35 (dd, J=13,0, 8,8 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=13,0, 2,4 Гц, 1 H), 5,18 (d, J=9,5 Гц, 1 H), 6,62 (t, J=55,5 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,71-7,73 (m, 1 H), 7,74-7,75 (m, 1 H), 8,53 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,05 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,71 минуты. масса/заряд: 415 $(M-H)^-$ Точная масса: 416,1.

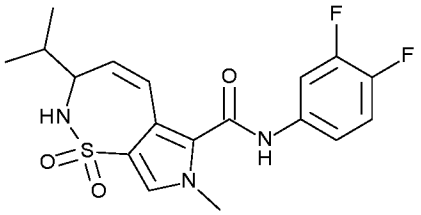
Соединение **78**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтил)-4-пиперидил]-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



В сосуд для обработки под действием микроволнового излучения загружали соединение **73** (50 мг, 0,11 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрихлорметансульфонат (34 мг, 0,11 ммоль), K_2CO_3 (19 мг, 0,14 ммоль) в ацетоне (1 мл). Сосуд закупоривали и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане за 10 объемов колонки. Фракции продукта концентрировали *in vacuo*. Продукт растирали в DIPE, отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением соединения **78** (38 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,28-1,44 (m, 2 H), 1,44-1,54 (m, 1 H), 1,64-1,76 (m, 2 H), 2,20-2,36 (m, 2 H), 2,89-2,98 (m, 2 H), 3,05-3,20 (m, 2 H), 3,42-3,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92-4,04 (m, 1 H), 4,68-4,76 (m, 1 H), 7,36-7,51 (m, 3 H), 7,59 (d, J=9,8 Гц, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,38-9,43 (m, 1 H); Способ D; Rt: 2,06 минуты. масса/заряд: 521 $(M+H)^+$ Точная масса: 522,1.

Соединение **79**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



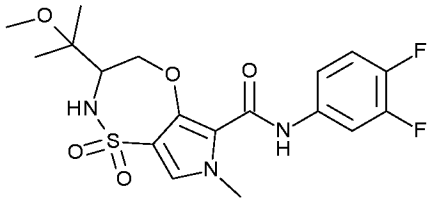
Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2 г, 6,32 ммоль) растворяли в DCM (100 мл). К нему добавляли основание Хунига (4,36 мл, 25,3 ммоль). К нему добавляли 4-метил-1-пентен-3-амин (1,71 г, 12,6 ммоль) в DCM (100 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением метил-3-бром-4-(1-изопропилаллилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,88 г) в виде бежевого порошка, который применяли как таковой. Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 379 $(M+H)^+$ Точная масса: 378,0.

Метил-3-бром-4-(1-изопропилаллилсульфамоил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,70 г, 4,48 ммоль) и TEA (0,62 мл, 0,73 г/мл, 4,48 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали и продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (458 мг, 0,90 ммоль) и продолжали перемешивание и продувку в течение еще 5 минут. Смесь нагревали под действием микроволнового излучения до 100°C в течение 75 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через слой дикалита, и ополаскивали с помощью 150 мл EtOAc. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное

элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением смеси 2 изомеров. Данную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением метил-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (203 мг). Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 299 $(M+H)^+$ точная масса: 298,1.

Смесь метил-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (101 мг, 0,34 ммоль) и 3,4-дифторанилина (49 мг, 0,37 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали с помощью LiHMDS (0,64 мл, 1,06 M в THF, 0,68 ммоль) и перемешивали ее в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную в результате смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн. насыщ., 5 мл). Затем добавляли солевой раствор (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с применением EtOAc (2×10 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **79** в виде ярко-белого твердого вещества (60,3 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,47-1,51 (m, 3 H) 1,51-1,56 (m, 3 H) 3,20-3,24 (m, 1 H) 3,20-3,24 (m, 2 H) 4,30 (s, 2 H) 4,53-4,63 (m, 1 H) 6,21 (dd, *J*=12,32, 2,86 Гц, 1 H) 6,49 (d, *J*=10,56 Гц, 1 H) 7,15 (dd, *J*=12,32, 2,64 Гц, 1 H) 7,76-7,89 (m, 2 H) 7,95-8,05 (m, 1 H) 8,43 (ddd, *J*=12,87, 7,37, 2,64 Гц, 1 H) 10,23 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 1,90 минуты. масса/заряд: 396 $(M+H)^+$ Точная масса: 395,1. Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **79a** и **79b**. Способ E; Rt: **79a**: 1,22 мин., **79b**: 2,09 мин.

Соединение **80**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-метокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (250 мг, 0,89 ммоль), 2-амино-3-метокси-3-метилбутановую кислоту (131 мг, 0,89 ммоль) и основание Хунига (0,46 мл, 0,75 г/мл, 2,68 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж и использовали градиент от гептана до EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,02 с получением 2-[(5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил)сульфониламино]-3-метокси-3-метилбутановой кислоты (143 мг).

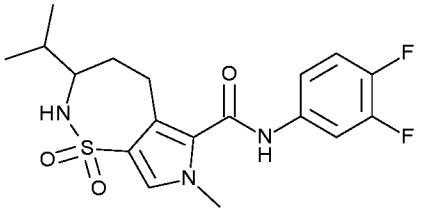
Растворяли 2-[(5-этоксикарбонил-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил)сульфониламино]-3-метокси-3-метилбутановую кислоту (143 мг, 0,38 ммоль) и 3,4-дифторанилин (38 мкл, 1,29 г/мл, 0,38 ммоль) в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,88 мл, 1 M в THF, 1,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH:AcOH 3:1:0,02 с получением 2-[[5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]-3-метокси-3-метилбутановой кислоты (123 мг).

Растворяли 2-[[5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-4-фтор-1-метилпиррол-3-ил]сульфониламино]-3-метокси-3-метилбутановую кислоту (123 мг, 0,27 ммоль) в THF (10 мл) и добавляли по каплям LAH (0,27 мл, 1 M в THF, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли LAH (0,27 мл, 1 M в THF, 0,27 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили сульфатом натрия

декагидратом (128 мг, 0,4 ммоль) с последующим добавлением Na_2SO_4. После фильтрации и выпаривания получали маслянистый остаток, который очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1 с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-метокси-2-метилпропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (17 мг).

Вносили *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-метокси-2-метилпропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (17 мг, 0,038 ммоль) и фторид цезия (23 мг, 0,15 ммоль) в DMF (5 мл) и нагревали до 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь непосредственно очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **80** (6,3 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31-1,43 (m, 6 H), 3,19 (s, 3 H), 3,85 (brs, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,8, 8,8 Гц, 1 H), 4,82-4,93 (m, 2 H), 7,05 (s, 1 H), 7,08-7,14 (m, 2 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 8,81 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 428 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1.

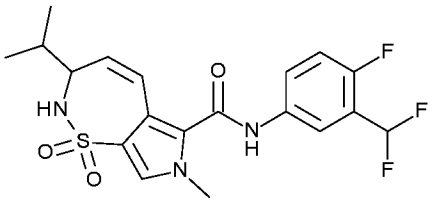
<u>Соединение **81**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид</u>



Колбу для гидрирования продували азотом и затем загружали Pd/C (10%) (10 мг, 0,0094 ммоль). К нему в атмосфере азота добавляли соединение **79** (50 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (30 мл). Затем полученную в результате суспензию перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем смесь фильтровали через слой дикалита в постоянном токе азота и данный слой ополаскивали с помощью MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые

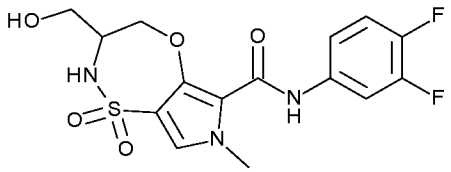
фракции концентрировали *in vacuo* и высушивали в вакуумной печи при 55°C с получением соединения **81** (36 мг) в виде ярко-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*=3,74 Гц, 3 H) 0,90 (d, *J*=3,52 Гц, 3 H) 1,31-1,48 (m, 1 H) 1,68 (dq, *J*=12,90, 6,56 Гц, 1 H) 1,79-1,95 (m, 1 H) 2,72-2,86 (m, 1 H) 2,94-3,07 (m, 1 H) 3,18-3,29 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 6,90 (d, *J*=10,12 Гц, 1 H) 7,35-7,49 (m, 3 H) 7,78-7,92 (m, 1 H) 10,48 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 396 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1.

Соединение **82**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **82** (70,9 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **79**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 (d, *J*=6,82 Гц, 3 H) 0,98 (d, *J*=6,60 Гц, 3 H) 1,85-2,01 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,91-3,98 (m, 1 H) 5,70 (dd, *J*=12,43, 2,75 Гц, 1 H) 6,57 (dd, *J*=12,43, 2,75 Гц, 1 H) 7,06-7,43 (m, 3 H) 7,58 (s, 1 H) 7,78-7,87 (m, 1 H) 8,06 (dd, *J*=6,27, 2,53 Гц, 1 H) 10,75 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,02 минуты. масса/заряд: 426 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,1.

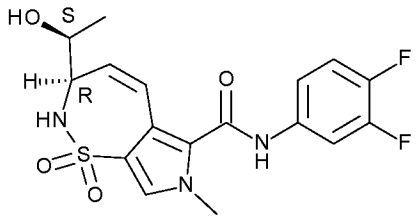
Соединение **83**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **83** (216 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением 2-амино-1,3-пропандиола вместо DL-аланинола. После нагревания в течение ночи при 100°C в DMF достигали замыкания кольца и соединение **83** очищали на силикагеле

с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,35-3,42 (m, 1 H), 3,56 (dt, J=10,8, 5,2 Гц, 1 H), 3,63-3,73 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,94 (dd, J=12,8, 8,8 Гц, 1 H), 4,74 (dd, J=12,7, 1,9 Гц, 1 H), 5,10 (dd, J=6,5, 5,0 Гц, 1 H), 7,36-7,50 (m, 3 H), 7,61 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 386 $(M-H)^-$ Точная масса: 387,1.

Соединение **84**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (10,8 г, 34,1 ммоль) растворяли в ACN (200 мл) и добавляли гидрохлорид (2S,3R)-3-аминопент-4-ен-2-ола (4,99 г, 36,2 ммоль) и основание Хунига (14,7 мл, 0,75 г/мл, 85,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-бром-4-[[(1R)-1-[(1S)-1-гидроксиэтил]аллил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (11,4 г) в виде грязно-белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 3,41-3,50 (m, 1 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,62 (brd, J=5,1 Гц, 1 H), 4,91-4,95 (m, 1 H), 4,97 (d, J=0,7 Гц, 1 H), 5,63-5,74 (m, 1 H), 7,33 (brs, 1 H), 7,69 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,68 минуты. масса/заряд: 379 $(M-H)^-$ Точная масса: 380,0.

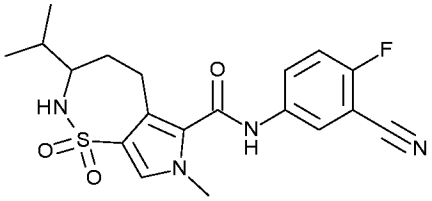
К раствору метил-3-бром-4-[[(1R)-1-[(1S)-1-гидроксиэтил]аллил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,10 г, 2,89 ммоль) в DMF (5 мл), продутому азотом, добавляли основание Хунига (0,55 мл, 0,75 г/мл, 3,17 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (147 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи в течение 10 минут при

130°C. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением метил-(3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (380 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,62-3,72 (m, 1 H), 3,76-3,88 (m, 7 H), 4,98 (brd, J=3,7 Гц, 1 H), 6,07 (dd, J=12,9, 2,8 Гц, 1 H), 7,12 (dd, J=12,8, 2,6 Гц, 1 H), 7,49 (brs, 1 H), 7,69 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,59 минуты. масса/заряд: 299 $(M-H)^-$ Точная масса: 300,1 и метил-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) ppm 1,46-1,59 (m, 1 H), 2,12-2,20 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,77-2,87 (m, 1 H), 3,58 (br dd, J=15,7, 7,7 Гц, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,19 (br t, J=9,5 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,68 (brd, J=9,3 Гц, 1 H); Способ B; Rt: 0,67 минуты. масса/заряд: 299 $(M-H)^-$ Точная масса: 300,1

Метил-(3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (95 мг, 0,32 ммоль) и 3,4-дифторанилин (53 мг, 0,41 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2 мл, 1 M в THF, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили через 1 час с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×4 мл) и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN). Полученный продукт очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением соединения **84** (62 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,60-3,77 (m, 4 H), 3,77-3,87 (m, 1 H), 4,97 (brd, J=5,7 Гц, 1 H), 5,96 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,54 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 7,35-7,52 (m, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 10,73 (brs, 1 H);

Способ B; Rt: 0,78 минуты. масса/заряд: 396 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1.

Соединение **85**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Метил-3-бром-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2,44 г, 11,1 ммоль), трет-бутил-*N*-(1-изопропилаллил)карбамат (2,65 г, 13,3 ммоль) и TEA (3 мл, 0,73 г/мл, 22,2 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали и продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (1,13 г, 2,22 ммоль) и продолжали перемешивание и продувку в течение еще 5 минут. Смесь нагревали под действием микроволнового излучения до 100°C в течение 60 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через слой дикалита, и ополаскивали с помощью EtOAc (150 мл). Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением метил-3-[(E)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпент-1-енил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (3,31 г) в виде масла. Способ B; Rt: 1,18 минуты. масса/заряд: 335 $(M-H)^-$ Точная масса: 336,2.

Колбу для гидрирования продували азотом и затем загружали Pd/C (10%) (733 мг, 0,69 ммоль). К нему в атмосфере азота добавляли метил-3-[(E)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпент-1-енил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2,20 г, 6,54 ммоль) в MeOH (35 мл). Затем полученную в результате суспензию перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем смесь фильтровали через слой дикалита в постоянном токе азота и данный слой ополаскивали с помощью MeOH (150 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле

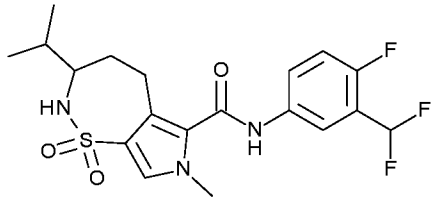
(градиент элюирования: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (2,16 г) в виде ярко-белого порошка.

Метил-3-[3-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (250 мг, 0,74 ммоль) в DCM (10 мл) обрабатывали хлорсульфоновой кислотой (246 мкл, 1,75 г/мл, 3,69 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Затем обеспечивали ее достижение комнатной температуры и перемешивали в течение еще одного часа. Смесь добавляли по каплям к ледяной воде (20 мл) и экстрагировали ее с помощью 2-MeTHF (2×20 мл). Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (80 мг).

Метил-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (80 мг, 0,27 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрил (36 мг, 0,27 ммоль) в сухом THF (5 мл) обрабатывали бис(триметилсилил)амидом лития (1,3 мл, 1 M в THF, 1,3 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную в результате смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн. насыщ., 5 мл). Затем добавляли солевой раствор (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с применением EtOAc (2×20 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения 85 (17 мг) в виде ярко-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=3,30 Гц, 3 H) 0,90 (d, J=3,08 Гц, 3 H) 1,32-1,47 (m, 1 H) 1,69 (dq, J=12,96, 6,54 Гц, 1 H) 1,79-1,93 (m, 1 H) 2,72-2,85 (m, 1 H) 2,98-3,11 (m, 1 H) 3,19-3,28 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 6,91 (d, J=10,34 Гц, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,54 (t, J=9,13

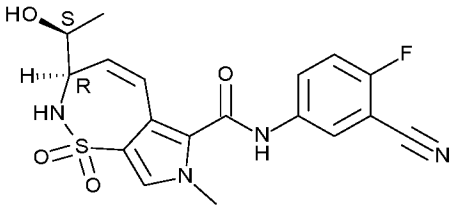
Гц, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,24, 4,84, 2,64 Гц, 1 H) 8,18 (dd, J=5,83, 2,75 Гц, 1 H) 10,59 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,97 минуты. масса/заряд: 403 $(M-H)^-$ Точная масса: 404,1.

Соединение **86**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **86** (17 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **81**, с применением соединения **82** вместо соединения **79**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=3,30 Гц, 3 H) 0,90 (d, J=3,30 Гц, 3 H) 1,32-1,46 (m, 1 H) 1,69 (dq, J=13,04, 6,73 Гц, 1 H) 1,79-1,95 (m, 1 H) 2,71-2,88 (m, 1 H) 2,95-3,11 (m, 1 H) 3,19-3,28 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 6,89 (d, J=10,34 Гц, 1 H) 7,22 (t, J=54,36 Гц, 1 H) 7,36 (t, J=9,46 Гц, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,76-7,85 (m, 1 H) 8,02-8,08 (m, 1 H) 10,49 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,02 минуты. масса/заряд: 428 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1.

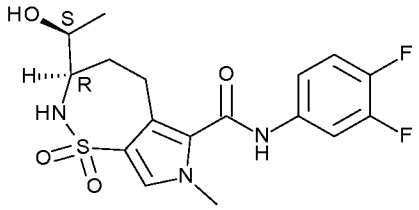
Соединение **87**: (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **87** (55 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,60-3,77 (m, 4 H), 3,77-3,87 (m, 1 H), 4,97 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 5,97 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,57 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 7,40 (brd, J=9,5 Гц, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1 H),

8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,85 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,74 минуты. масса/заряд: 403 $(M-H)^-$ Точная масса: 404,1.

Соединение **88**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид

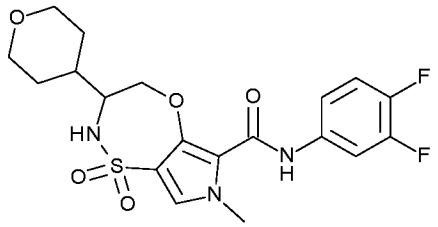


Метил-(3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (200 мг, 0,67 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (10%) (71 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь помещали в атмосферу водорода в течение 60 минут. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и твердые вещества промывали метанолом (4×100 мл) и THF (4×100 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением метил-(3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (180 мг) в виде белого порошка. Способ B; Rt: 0,59 минуты. масса/заряд: 301 $(M-H)^-$ точная масса: 302,1.

Метил-(3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (90 мг, 0,24 ммоль) и 3,4-дифторанилин (40 мг, 0,31 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,6 мл, 1 M в THF, 1,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×4 мл) и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN). Полученный продукт очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат в гептане от 0 до 100%) с получением соединения **88** (35 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,20-1,35 (m, 1

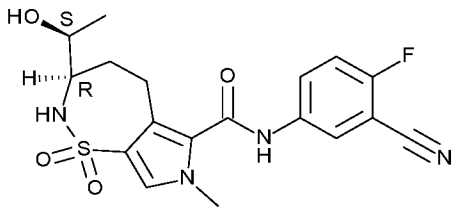
H), 2,18 (br dd, J=14,3, 6,8 Гц, 1 H), 2,67-2,80 (m, 1 H), 3,02 (br dd, J=14,9, 6,5 Гц, 1 H), 3,14-3,27 (m, 1 H), 3,43-3,51 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 6,89 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,38-7,46 (m, 3 H), 7,81-7,89 (m, 1 H), 10,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,78 минуты. масса/заряд: 398 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1.

Соединение **89**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-тетрагидропиран-4-ил-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



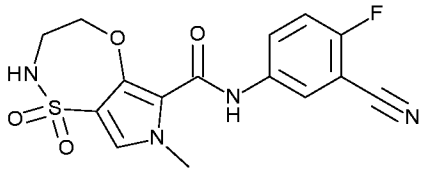
Соединение **89** (320 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением гидрохлорида 2-амино-2-(оксан-4-ил)этан-1-ола вместо DL-аланинола. После нагревания 90 минут при 110°C в DMF достигали замыкания кольца и соединение **83** очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,24-1,44 (m, 2 H), 1,60-1,79 (m, 3 H), 3,20-3,29 (m, 2 H), 3,42-3,51 (m, 1 H), 3,81-4,04 (m, 6 H), 4,72 (d, J=12,5 Гц, 1 H), 7,36-7,50 (m, 3 H), 7,62 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,80 минуты. масса/заряд: 440 $(M-H)^-$ Точная масса: 441,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **89a** (101 мг) и **89b** (75 мг) посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO2, EtOH+0,4 iPrNH_2). Способ J; Rt: **89a**: 1,39 минуты, **89b**: 2,96 минуты.

Соединение **90**: (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **90** (38 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **88**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,20-1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,2, 6,9 Гц, 1 H), 2,71-2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,0, 6,4 Гц, 1 H), 3,16-3,27 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,4 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,73 минуты. масса/заряд: 405 $(M-H)^-$ Точная масса: 406,1.

Соединение **91**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Этил-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилат (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в THF (8 мл) в атмосфере азота и добавляли NaH (60% взвесь в минеральном масле) (64 мг, 1,61 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли 2-(трет-бутоксикарбониламино)этилметансульфонат (361 мг, 1,51 ммоль). Раствор нагревали в течение ночи при 80°C. Раствор гасили ледяной водой, разбавляли с помощью EtOAc, экстрагировали два раза с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали на силикагеле с применением градиентного элюирования (гептан/EtOAc от 100/0 до 50/50) с получением этил-3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (238 мг) в виде масла.

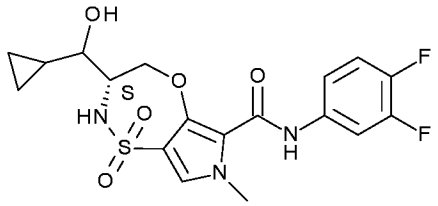
Этил-3-[2-(трет-бутоксикарбониламино)этокси]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (235 мг, 0,68 ммоль) растворяли в DCM (4 мл) и добавляли хлорсульфоновую кислоту (0,090 мл, 1,75 г/мл, 1,354 ммоль) в инертной атмосфере при 0°C и перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали *in vacuo* с получением 4-(2-аминоэтокси)-5-этоксикарбонил-1-метилпиррол-3-сульфоновой кислоты (197 мг).

Растворяли 4-(2-аминоэтокси)-5-этоксикарбонил-1-метилпиррол-3-сульфоновую кислоту (197 мг, 0,6 ммоль) в DCM (4 мл) и добавляли $SOCl_2$ (0,218 мл, 1,64 г/мл, 2,999 ммоль) и раствор нагревали в течение 2 часов при 70°C. Раствор выпаривали совместно с толуолом до сухого состояния. Остаток повторно растворяли в MeOH и гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн. насыщ.). Избыточные соли отфильтровывали и остаток концентрировали *in vacuo*. Затем неочищенное вещество дополнительно очищали на силикагеле с применением градиента DCM/MeOH от 100/0 до 90/10 с получением этил-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксилата (85 мг) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3 H) 3,62-3,70 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,28-4,36 (m, 4 H) 4,87 (brs, 1 H) 7,03 (s, 1 H).

Этил-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксилат (67 мг, 0,22 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и добавляли 5-амино-2-фторбензонитрил (33 мг, 0,24 ммоль) с последующим добавлением бис(триметилсилил)амида лития (0,87 мл, 1 M в THF, 0,87 ммоль) при комнатной температуре в инертной атмосфере и перемешивали в течение 2 часов. Раствор гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн.) и органические слои удаляли *in vacuo*, разбавляли с помощью DCM, разделяли, высушивали с помощью Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Затем неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC с получением соединения **91** (15 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 3,77-3,83 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 4,43-4,47 (m, 2 H), 4,72 (t, J=6,9 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,18-7,22 (m, 1 H), 7,72 (ddd, J=9,1, 4,5, 2,8 Гц, 1 H),

7,96 (dd, J=5,4, 2,8 Гц, 1 H), 8,86 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,82 минуты. масса/заряд: 363 $(M-H)^-$ Точная масса: 364,1.

Соединение **92**: (3S)-3-[циклопропил(гидрокси)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



К охлажденному раствору (S)-(-)-3-Boc-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксальдегида в сухом THF (20 мл) при -78°C добавляли бромид циклопропилмагния (4,83 мл, 1 M в THF, 4,83 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и затем добавляли EtOAc (10 мл) для экстракции продукта (добавляли некоторое количество NaCl с полным выведением THF из водного слоя). Водный слой снова экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого состояния и неочищенное масло очищали на силикагеле (от 0% до 40% EtOAc в гептане). Все чистые фракции собирали и выпаривали с получением трет-бутил-(4S)-4-[циклопропил(гидрокси)метил]-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (679 мг) в виде прозрачного желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,20-0,65 (m, 4 H), 0,75-0,99 (m, 1 H), 1,38-1,78 (m, 15 H), 2,98-3,57 (m, 2 H), 3,87-4,35 (m, 3 H).

Добавляли HCl (2,35 мл, 4 M в диоксане, 9,41 ммоль) к раствору трет-бутил-(4S)-4-[циклопропил(гидрокси)метил]-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (679 мг, 2,35 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 150 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида (2S)-2-амино-1-циклопропилпропан-1,3-диола (308 мг), который применяли как таковой.

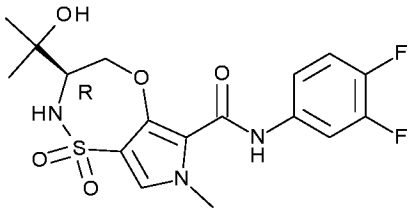
Добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (667 мг, 2,47 ммоль) к раствору гидрохлорида (2S)-2-амино-1-циклопропилпропан-1,3-диола (308,26 мг, 2,35 ммоль) и основания Хунига (2,56 мл, 0,75 г/мл, 14,8 ммоль) в DCM (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Часть DCM концентрировали и реакционную смесь непосредственно очищали на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением этил-4-[[(1S)-2-циклопропил-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (756 мг). Способ B; Rt: 0,66 минуты. масса/заряд: 363 $(M-H)^-$ Точная масса: 364,1.

Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (5,5 мл, 1 M в THF, 5,5 ммоль) к раствору этил-4-[[(1S)-2-циклопропил-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (400 мг, 1,1 ммоль) и 3,4-дифторанилина (0,13 мл, 1,29 г/мл, 1,32 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды и разбавляли в этилацетате. Водный слой экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением 4-[[(1S)-2-циклопропил-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамида (250 мг).

Добавляли фторид цезия (272 мг, 1,79 ммоль) к раствору 4-[[(1S)-2-циклопропил-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)этил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамида (200 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100). Полученный продукт очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH-iPrOH

(50-50)+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **92a** (34 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,25-0,50 (m, 4 H), 0,98-1,10 (m, 1 H), 3,03-3,14 (m, 1 H), 3,56-3,67 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,91 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,00 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 7,35-7,50 (m, 3 H), 7,60 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 426 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,1, и **92b** (11 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,17-0,47 (m, 4 H), 0,95-1,08 (m, 1 H), 3,04-3,18 (m, 1 H), 3,82 (s, 4 H), 3,93-4,10 (m, 1 H), 4,74 (dd, J=12,7, 1,4 Гц, 1 H), 5,00 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,34-7,49 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,35-9,48 (m, 1 H); Способ D; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 426 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,1 которые представляют собой 2 эпимера соединения **92.** Способ P; Rt: **92a**: 1,88 минуты, **92b**: 2,27 минуты.

Соединение **93**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид

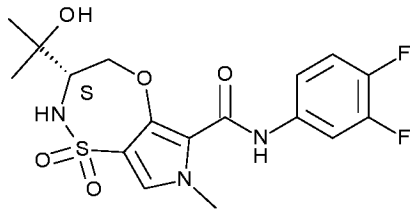


Добавляли бромид метилмагния (12,7 мл, 3 M, 38,2 ммоль) к раствору (R)-3-трет-бутил-4-метил-2,2-диметилоксазолидин-3,4-дикарбоксилата (3 г, 1,08 г/мл, 11,6 ммоль) в THF (100 мл) при -20°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч., затем реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн.) и разбавляли в EtOAc. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (два раза). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле (гептан/EtOAc от 100/0 до 70/30) с получением трет-бутил-(4R)-4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (2,11 г) в виде светло-желтого масла.

Соединение **93** (188 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **92**, с применением трет-бутил-(4R)-4-(1-гидрокси-

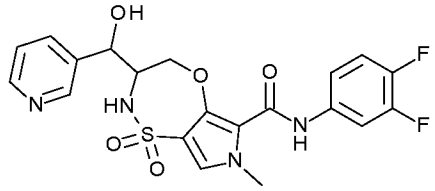
1-метилэтил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата вместо трет-бутил-(4S)-4-[циклопропил(гидрокси)метил]-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,20-1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,2, 6,9 Гц, 1 H), 2,71-2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,0, 6,4 Гц, 1 H), 3,16-3,27 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,4 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,73 минуты. масса/заряд: 405 $(M-H)^-$ Точная масса: 406,1.

Соединение **94**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **94** (300 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением (S)-(-)-3-трет-бутоксикарбонил-4-метоксикарбонил-2,2-диметил-1,3-оксазолидина вместо (R)-3-трет-бутил-4-метил-2,2-диметилоксазолидина-3,4-дикарбоксилата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (t, J=9,4 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92 (dd, J=12,5, 9,0 Гц, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,96 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 7,33-7,54 (m, 4 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1. Т.ПЛ.: 234,1 °C.

Соединение **95**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-[гидрокси(3-пиридил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



К раствору KOH (2,48 г, 44,2 ммоль) в EtOH (100 мл) при 0°C добавляли 3-пиридинкарбоксальдегид (4,66 мл, 1,14 г/мл, 48,6 ммоль) и этилизоцианоацетат (4,85 мл, 1,03 г/мл, 44,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и затем концентрировали с получением масла. Его повторно растворяли в HCl (37% в H_2O, 50 мл) и нагревали при 60°C в течение 2 часов. Образованный осадок отфильтровывали с получением 2-амино-3-гидрокси-3-(3-пиридил)пропановой кислоты (8,3 г).

В колбе объемом 250 мл растворяли 2-амино-3-гидрокси-3-(3-пиридил)пропановую кислоту (8,3 г, 32,5 ммоль) в сухом MeOH (50 мл) и охлаждали до 5°C. Добавляли по каплям $SOCl_2$ (11,8 мл, 1,64 г/мл, 163 ммоль) и после добавления реакционную смесь нагревали с применением обратного холодильника в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и разделяли между DCM и $NaHCO_3$ (насыщ., водн.). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и выпаривали до сухого состояния с получением метил-2-амино-3-гидрокси-3-(3-пиридил)пропаноата (8,76 г) в виде светло-желтого масла.

Метил-2-амино-3-гидрокси-3-(3-пиридил)пропаноат (8,76 г, 32,5 ммоль), Boc-ангидрид (7,32 г, 32,5 ммоль) и Et_3N (22,6 мл, 0,73 г/мл, 163 ммоль) растворяли в THF (150 мл) и перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и 2-MeTHF. Органический слой удаляли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1 с получением метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-3-(3-пиридил)пропаноата (3,3 г). способ B; Rt: 0,65 минуты. масса/заряд: 295 $(M-H)^-$ точная масса: 296,1.

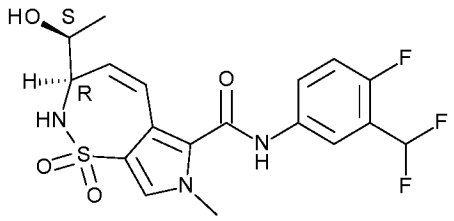
Метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-гидрокси-3-(3-пиридил)пропаноат (3,3 г, 11,1 ммоль) вносили в диоксан (100 мл). Добавляли LAH (12 мл, 1 M в THF, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь гасили сульфатом натрия декагидратом (550 мг, 1,7 ммоль) и затем высушивали с помощью $MgSO_4$. Твердые вещества отфильтровывали и

фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1 с получением трет-бутил-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(3-пиридил)этил]карбамата (763 мг) в виде белого порошка.

Растворяли трет-бутил-*N*-[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(3-пиридил)этил]карбамат (350 мг, 1,3 ммоль) в DCM (10 мл). Добавляли TFA (300 мкл, 1,49 г/мл, 3,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли TFA (300 мкл, 1,49 г/мл, 3,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 дней при 40°C. Добавляли основание Хунига (2,25 мл, 0,75 г/мл, 13,04 ммоль) и данную реакционную смесь применяли как таковую в дальнейшем синтезе.

Соединение **95** (15,2 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **63**, с применением ранее описанной реакционной смеси вместо (1S,2S)-(+)-2-амино-1-фенил-1,3-пропандиола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,80 (s, 3 H), 3,91-3,97 (m, 1 H), 3,97-4,06 (m, 1 H), 4,82 (d, J=11,7 Гц, 1 H), 4,99 (d, J=3,3 Гц, 1 H), 5,91 (brs, 1 H), 7,36-7,50 (m, 4 H), 7,53 (brs, 1 H), 7,78 (dt, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 7,82-7,90 (m, 1 H), 8,48 (dd, J=4,8, 1,5 Гц, 1 H), 8,59 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 463 $(M-H)^-$ Точная масса: 464,1.

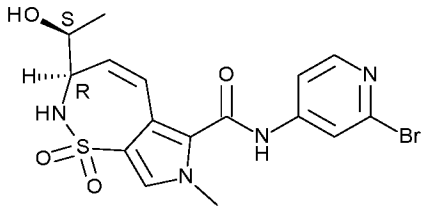
Соединение **96**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **96** (177 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,64-3,76 (m, 4 H), 3,76-3,88 (m, 1 H), 4,96 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 5,96 (dd, J=12,5, 2,9 Гц, 1 H), 6,56 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 7,23 (t, J=54,4 Гц, 1 H), 7,32-7,44 (m, 2

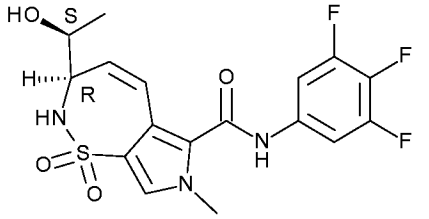
H), 7,57 (s, 1 H), 7,80-7,85 (m, 1 H), 8,07 (dd, J=6,4, 2,4 Гц, 1 H), 10,75 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 428 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1. Т.ПЛ.: 182,3 °C.

Соединение **97**: (3R)-*N*-(2-бром-4-пиридил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



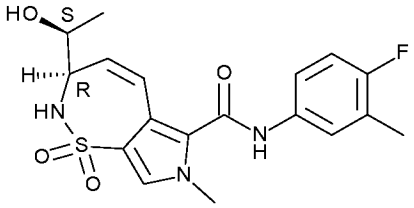
Соединение **97** (134 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 4-амино-2-бромпиридина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,64-3,91 (m, 5 H), 4,98 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 5,99 (dd, J=12,5, 2,9 Гц, 1 H), 6,56 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 7,42 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,59-7,67 (m, 2 H), 7,97 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,29 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 11,04 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,69 минуты. масса/заряд: 439 $(M-H)^-$ Точная масса: 440,0.

Соединение **98**: (3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



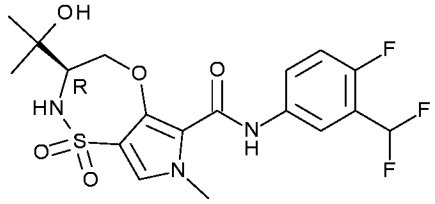
Соединение **98** (146 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,54-3,74 (m, 4 H), 3,76-3,90 (m, 1 H), 4,98 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 5,98 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,54 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 7,40 (brd, J=10,1 Гц, 1 H), 7,54-7,66 (m, 3 H), 10,85 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1. Т.ПЛ.: 244,0 °C.

Соединение **99**: (3R)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



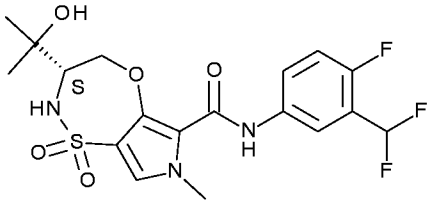
Соединение **99** (134 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Гц, 3 H), 3,64-3,76 (m, 4 H), 3,76-3,88 (m, 1 H), 4,96 (brd, J=5,5 Гц, 1 H), 5,94 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,53 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 7,12 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,37 (brd, J=8,1 Гц, 1 H), 7,48-7,53 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,63 (dd, J=6,9, 2,3 Гц, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 392 $(M-H)^-$ Точная масса: 393,1.

Соединение **100**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



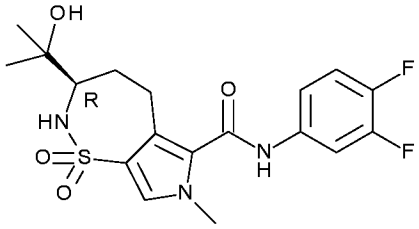
Соединение **100** (216 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=9,5 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,94 (dd, J=12,5, 8,8 Гц, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 7,06-7,37 (m, 2 H), 7,47-7,53 (m, 2 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1.

Соединение **101**: (3S)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **101** (132,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (t, J=9,4 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 9,0 Гц, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 7,05-7,39 (m, 2 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,89 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1. Т.ПЛ.: 214,4 °C.

Соединение **102**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Раствор трет-бутил-(2R)-2-(бензилоксикарбониламино)гекс-5-иноата (5,03 г, 15,8 ммоль) и этилизоцианоацетата (5,10 г, 42,8 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли по каплям при 90°C на протяжении 45 минут к раствору этилизоцианоацетата (1,50 г, 12,6 ммоль) в диоксане (20 мл), где суспендировали карбонат серебра (947 мг, 3,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали и дополнительно перемешивали при данной температуре на протяжении 3 часов. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане с получением в результате этил-3-[(3R)-3-

(бензилоксикарбониламино)-4-трет-бутокси-4-оксобутил]-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,98 г) в виде прозрачного масла.

TFA (5,3 мл, 1,49 г/мл, 69 ммоль) добавляли к этил-3-[(3R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-трет-бутокси-4-оксобутил]-1H-пиррол-2-карбоксилату (1,98 г, 4,6 ммоль) в DCM (50 мл) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в DMF (50 мл). Добавляли MeI (6,24 мл, 2,28 г/мл, 100 ммоль) и Cs_2CO_3 (13 г, 40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и непосредственно загружали на силикагелевый картридж. Применяли градиент от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-3-[(3R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-4-оксобутил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,70 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,76-1,87 (m, 1 H), 1,87-2,00 (m, 1 H), 2,67-2,78 (m, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,94-4,06 (m, 1 H), 4,19 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 5,93 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 6,96 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,27-7,42 (m, 5 H), 7,77 (d, J=7,7 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 2,07 минуты. масса/заряд: 401 $(M-H)^-$ Точная масса: 402,2.

Добавляли хлорсульфоновую кислоту (112 мг, 0,96 ммоль) к раствору этил-3-[(3R)-3-(бензилоксикарбониламино)-4-метокси-4-оксобутил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (193 мг, 0,48 ммоль) в DCM (20 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли тионилхлорид (285 мг, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали, и нагревали с обратным холодильником 2 часа, и затем охлаждали на ледяной бане, и гасили метанолом (1 мл). Смесь выливали в $NaHCO_3$ (водн. насыщ., 100 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением O6-этил-O3-метил-(3R)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-3,6-дикарбоксилата (58,8 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 1,61-1,74 (m, 1 H), 2,16-2,26 (m, 1 H),

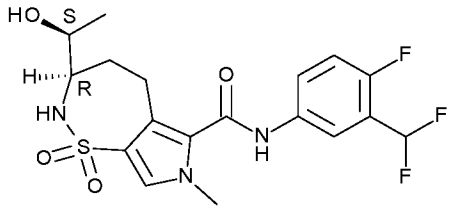
2,81 (br dd, J=14,1, 12,1 Гц, 1 H), 3,62-3,72 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,22-4,30 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 7,74 (d, J=9,9 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 1,60 минуты. масса/заряд: 329 $(M-H)^-$ Точная масса: 330,1.

Добавляли хлорид метилмагния (0,12 мл, 3 M, 0,35 ммоль) к O6-этил-O3-метил-(3R)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-3,6-дикарбоксилату (58,8 мг, 0,168 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C. Незамедлительно обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Такое же количество хлорида метилмагния (0,12 мл, 3 M, 0,35 ммоль) добавляли при -78°C и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Добавляли хлорид метилмагния (0,04 мл, 3 M, 0,12 ммоль) при 20°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили с помощью HCl (водн., 1 M, 30 мл), разбавляли солевым раствором (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-(3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (26 мг) в виде прозрачного масла. Способ D; Rt: 1,46 минуты. масса/заряд: 329 $(M-H)^-$ Точная масса: 330,1.

Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,32 мл, 1 M в THF, 0,32 ммоль) к раствору этил-(3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (26 мг, 0,0787 ммоль) и 3,4-дифторанилина (21 мг, 0,16 ммоль) в THF (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли в 3 раза больше 3,4-дифторанилина (21 мг, 0,16 ммоль) и бис(триметилсилил)амид лития (0,32 мл, 1 M в THF, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (водн. насыщ., 10 мл), разбавляли солевым раствором (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали колоночной хроматографии на

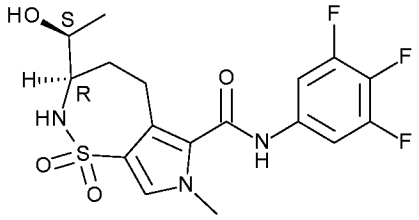
силикагеле с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 5 до 30% iPrOH в гептане с получением соединения 102 (12 мг) в виде бежевой смолы. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20-1,31 (m, 6 H), 1,47-1,59 (m, 1 H), 1,70 (brs, 1 H), 2,09-2,18 (m, 1 H), 2,89-2,99 (m, 1 H), 3,17 (td, J=7,7, 5,5 Гц, 1 H), 3,39-3,51 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 4,67 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,09-7,18 (m, 2 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,70 (ddd, J=12,0, 7,2, 2,4 Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,58 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ Точная масса: 413,1; Т.ПЛ.: 218,2 °C.

Соединение **103**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



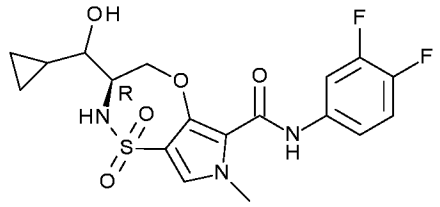
Соединение **96** (109 мг, 0,25 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (10%) (27 мг, 0,025 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 60 минут. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и твердые вещества промывали с помощью THF (4×80 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением соединения **103** (70 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,19-1,37 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,3, 6,8 Гц, 1 H), 2,71-2,81 (m, 1 H), 3,05 (br dd, J=15,3, 6,1 Гц, 1 H), 3,16-3,29 (m, 1 H), 3,40-3,54 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,89 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Гц, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 8,04-8,09 (m, 1 H), 10,48 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 430 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,1. Т.ПЛ.: 274,7 °C.

Соединение **104**: (3R)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **98** (75 мг, 0,18 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). В атмосфере азота добавляли Pd/C (10%) (19 мг, 0,018 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 60 минут. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и твердые вещества промывали с помощью THF (4×80 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния и остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением соединения **104** (37 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,19-1,36 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,2, 7,2 Гц, 1 H), 2,71-2,80 (m, 1 H), 3,02 (br dd, J=15,4, 5,9 Гц, 1 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 3,33-3,54 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 6,90 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,58 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 416 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1.

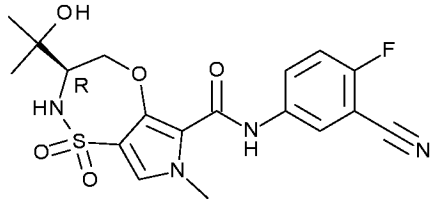
Соединение **105**: (3R)-3-[циклопропил(гидрокси)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **105** (310 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **92**, с применением (R)-(-)-3-Boc-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксальдегида вместо (S)-(-)-3-Boc-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксальдегида. Полученный продукт очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза:

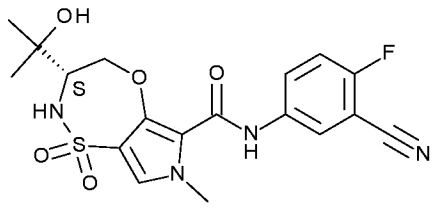
Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **105a** (60 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,16-0,27 (m, 1 H), 0,27-0,36 (m, 1 H), 0,36-0,48 (m, 2 H), 0,94-1,09 (m, 1 H), 3,13 (dt, J=7,5, 4,0 Гц, 1 H), 3,72-3,80 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,75 (dd, J=12,7, 1,4 Гц, 1 H), 5,01 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 7,33-7,52 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 426 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,1; Т.ПЛ.: 243,0 °C, и **105b** (203 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,22-0,41 (m, 3 H), 0,41-0,53 (m, 1 H), 0,98-1,11 (m, 1 H), 3,03-3,14 (m, 1 H), 3,56-3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,91 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,01 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,34-7,51 (m, 3 H), 7,61 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 426 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,1; Т.ПЛ.: 244,8 °C, которые представляют собой 2 эпимера соединения **105**. Способ K; Rt: **105a**: 1,98 минуты, **105b**: 1,68 минуты.

Соединение **106**: (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



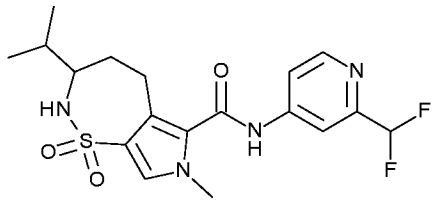
Соединение **106** (134 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=9,5 Гц, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 9,0 Гц, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,99 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 7,46-7,56 (m, 3 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,9 Гц, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,83 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1; Т.ПЛ.: 260,1 °C.

Соединение **107**: (3S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



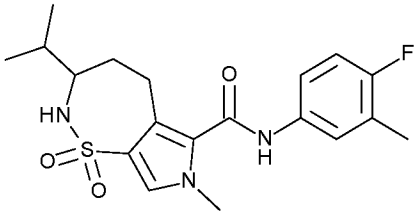
Соединение **107** (111,4 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **94**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=7,6 Гц, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,4, 8,9 Гц, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,99 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 7,46-7,56 (m, 3 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,9 Гц, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1. Т.ПЛ.: 259,8 °C.

Соединение **108**: *N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



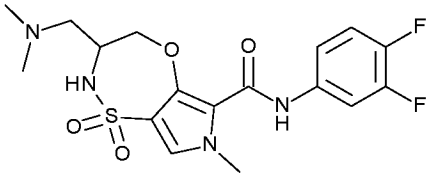
Соединение **108** (10,8 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **85**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,86-0,89 (m, 3 H) 0,89-0,92 (m, 3 H) 1,32-1,47 (m, 1 H) 1,62-1,74 (m, 1 H) 1,82-1,93 (m, 1 H) 2,74-2,88 (m, 1 H) 2,99-3,10 (m, 1 H) 3,19-3,27 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 6,73-7,08 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,70-7,82 (m, 1 H) 8,03 (d, J=1,76 Гц, 1 H) 8,56 (d, J=5,72 Гц, 1 H) 10,85 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 411 $(M-H)^-$ Точная масса: 412,1.

Соединение **109**: *N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-изопропил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **109** (16,1 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **85**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (dd, J=6,82, 3,52 Гц, 6 H) 1,38 (q, J=11,88 Гц, 1 H) 1,62-1,74 (m, 1 H) 1,86 (br dd, J=13,97, 6,71 Гц, 1 H) 2,22 (d, J=1,32 Гц, 3 H) 2,73-2,84 (m, 1 H) 2,95-3,06 (m, 1 H) 3,18-3,28 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 6,87 (brd, J=10,12 Гц, 1 H) 7,10 (t, J=9,13 Гц, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,45-7,54 (m, 1 H) 7,58-7,66 (m, 1 H) 10,23 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 392 $(M-H)^-$ Точная масса: 393,1.

Соединение **110**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(диметиламинометил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид

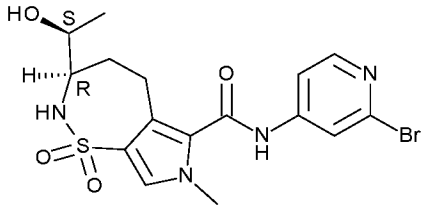


Соединение **83** (105 мг, 0,27 ммоль), MsCl (31 мкл, 1,48 г/мл, 0,41 ммоль) и TEA (150 мкл, 0,73 г/мл, 1,08 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли воду, и появлялся осадок. Его отфильтровывали, растирали с DIPE и высушивали с получением [6-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3-ил]метилметансульфоната (64 мг) в виде белого порошка.

[6-[(3,4-Дифторфенил)карбамоил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3-ил]метилметансульфонат (10 мг, 0,021 ммоль) растворяли в

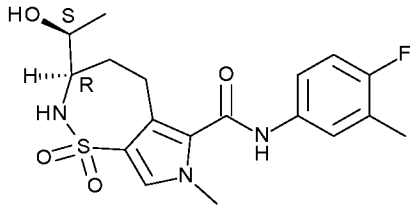
диметиламине (3 мл, 2 М в THF) и перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением соединения 110 (2 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,32 (s, 6 H), 2,42 (dd, J=12,2, 5,8 Гц, 1 H), 2,66 (dd, J=12,2, 9,6 Гц, 1 H), 3,62-3,79 (m, 1 H), 3,86-3,97 (m, 4 H), 4,14 (dd, J=13,0, 5,7 Гц, 1 H), 4,85 (dd, J=13,0, 2,4 Гц, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,07-7,15 (m, 2 H), 7,61-7,67 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 413 $(M-H)^-$ Точная масса: 414,1.

Соединение **111**: (3R)-*N*-(2-бром-4-пиридил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



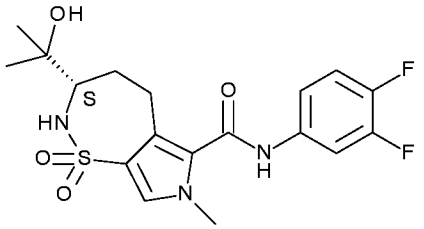
Соединение **111** (20,5 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **90**, с применением 4-амино-2-бромпиридина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,22-1,34 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,2, 6,7 Гц, 1 H), 2,72-2,81 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,7, 6,4 Гц, 1 H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,2 Гц, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,68 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 6,92 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (dd, J=5,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,96 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,27 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 10,78 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,67 минуты. масса/заряд: 441 $(M-H)^-$ Точная масса: 442,0.

Соединение **112**: (3R)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **112** (56 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **90**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,29 (q, J=11,9 Гц, 1 H), 2,13-2,24 (m, 4 H), 2,70-2,79 (m, 1 H), 3,02 (br dd, J=14,9, 6,5 Гц, 1 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,2 Гц, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,66 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,87 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,10 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=7,0, 2,2 Гц, 1 H), 10,23 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,79 минуты. масса/заряд: 394 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1. Т.ПЛ.: 287,3 °C.

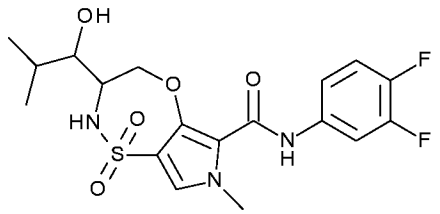
Соединение **113**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



К раствору метил-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (1000 мг, 3,33 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли бромид метилмагния (2,55 мл, 3 M в диэтиловом эфире, 7,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 90 минут при -78°C. Добавляли бромид метилмагния (2,55 мл, 3 M в диэтиловом эфире, 7,66 ммоль) к реакционной смеси и реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 4 мл) и обеспечивали достижение комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью THF (3×100 мл). Фильтрат промывали солевым раствором, и высушивали (Na_2SO_4), и концентрировали с получением белой пены. Остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (910 мг) в виде белого порошка.

Метил-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (220 мг, 0,63 ммоль) и 3,4-дифторанилин (106 мг, 0,82 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис-(триметилсилил)амид лития (4,11 мл, 1 M в THF, 4,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью 2-MeTHF (2×4 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN). Полученный продукт (222 мг) разделяли на его энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **113** (105 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,24-1,39 (m, 1 H), 2,16 (br dd, J=13,9, 6,8 Гц, 1 H), 2,66-2,78 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,6, 6,1 Гц, 1 H), 3,22-3,35 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (brd, J=10,1 Гц, 1 H), 7,38-7,46 (m, 3 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 10,47 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 1,60 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ Точная масса: 413,1; Т.ПЛ.: 217,7°C и соединение **102** (105 мг). Способ F; Rt: **113**: 1,15 минуты, **102**: 1,85 минуты.

Соединение **114**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-2-метилпропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



К охлажденному раствору (-78°C) этил-2-(дибензиламино)ацетата (2,0 г, 7,1 ммоль) в сухом THF добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (24,7 мл, 1 M в THF, 24,7 ммоль) при поддержании температуры ниже -50°C. Раствор

перемешивали в течение 30 мин. при -78°C. Медленно добавляли изобутиральдегид (2,32 мл, 0,79 г/мл, 24,7 ммоль) при поддержании температуры ниже -50°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь нагревали до 0°C и затем гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн.). Затем добавляли EtOAc с экстракцией продукта. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали и разделяли на 2 его диастереомера посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 50% EtOAc в гептане) с получением диастереомера 1 (492 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,60 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,87-1,02 (m, 3 H), 1,39 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 1,50-1,62 (m, 1 H), 3,27 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 3,41 (d, J=13,2 Гц, 2 H), 3,84 (dd, J=9,9, 3,1 Гц, 1 H), 4,04 (d, J=13,2 Гц, 2 H), 4,21-4,40 (m, 2 H), 7,18-7,39 (m, 10 H); Способ D; Rt: 2,54 минуты. масса/заряд: 356 $(M+H)^+$ Точная масса: 355,2 и диастереоизомер 2 (1,45 g); ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,35 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,92 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 1,43 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 2,08-2,20 (m, 2 H), 3,32 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 3,44 (d, J=13,4 Гц, 2 H), 3,83-3,87 (m, 1 H), 3,90 (d, J=13,6 Гц, 2 H), 4,23-4,45 (m, 2 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,29-7,38 (m, 8 H); Способ D; Rt: 2,47 минуты. масса/заряд: 356 $(M+H)^+$ Точная масса: 355,2

К раствору диастереомера 2 (1,35 г, 3,81 ммоль) в сухом THF (30 мл) добавляли LAH (2,29 мл, 1 M в THF, 4,57 ммоль) при -70°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли LAH (0,20 мл, 1 M в THF, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 4,5 часов. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью EtOAc (30 мл) и перемешивали ее в течение 5 минут. Затем добавляли $Na_2SO_4.10H_2O$ и снова перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли безводный Na_2SO_4. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле (от 0% до 50% EtOAc в DCM) с получением 2-(дибензиламино)-4-метилпентан-1,3-диола (1,19 г) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,65 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,89 (d, J=6,8 Гц, 3

H), 1,44-1,73 (m, 2 H), 1,99 (dtd, J=13,6, 6,8, 6,8, 4,8 Гц, 1 H), 2,79 (q, J=5,9 Гц, 1 H), 3,61-3,86 (m, 6 H), 3,96 (dd, J=11,1, 6,3 Гц, 1 H), 7,14-7,45 (m, 10 H); Способ D; Rt: 2,19 минуты. масса/заряд: 314 $(M+H)^+$ Точная масса: 313,2.

Добавляли $Pd(OH)_2/C$ (50% вес./вес. относительно A) к раствору 2-(дибензиламино)-4-метилпентан-1,3-диола в дегазированном MeOH и полученную в результате суспензию перемешивали 1 час при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой дикалита и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-4-метилпентан-1,3-диола (485 мг) ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 0,93 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,79 (dq, J=13,5, 6,8 Гц, 1 H), 2,44 (brs, 4 H), 3,00 (q, J=4,7 Гц, 1 H), 3,28 (dd, J=7,2, 5,0 Гц, 1 H), 3,65-3,81 (m, 2 H).

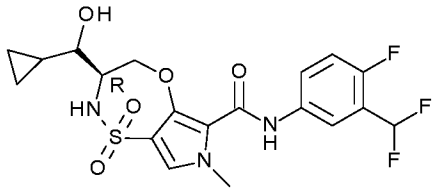
Суспендировали 2-амино-4-метилпентан-1,3-диол (485 мг, 3,64 ммоль) в DCM (20 мл) и добавляли DIPEA (1,26 мл, 0,75 г/мл, 7,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (982 мг, 3,64 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли некоторым количеством DCM и затем гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн. насыщ.). Водный слой экстрагировали еще два раза с помощью DCM. Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 0% до 100% EtOAc в DCM) с получением этил-3-фтор-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (870 мг) в виде белого клейкого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 1,74-1,84 (m, 1 H), 3,05-3,17 (m, 1 H), 3,17-3,25 (m, 1 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,27 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 4,33 (t, J=5,5 Гц, 1 H), 4,53 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 7,28 (brd, J=8,1 Гц, 1 H), 7,52 (d, J=4,8 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 1,45 минуты. масса/заряд: 367 $(M+H)^+$ Точная масса: 366,1.

К раствору этил-3-фтор-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (410 мг, 1,06 ммоль) и 3,4-дифторанилина (0,13 мл, 1,29 г/мл, 1,28 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (5,3 мл, 1 М в THF, 5,3 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн. насыщ.) и затем разбавляли с помощью EtOAc. Водный слой экстрагировали два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с образованием *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (253 мг) в виде белого твердого вещества.

Растворяли *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-3-метилбутил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (253 мг, 0,55 ммоль) и фторид цезия (335 мг, 2,21 ммоль) в сухом DMF и нагревали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь медленно добавляли в смесь лед/вода. После достижения суспензией комнатной температуры образованное желтое твердое вещество отфильтровывали. Водный слой экстрагировали эфиром. Твердое вещество и эфир-сырец повторно растворяли в MeOH и выпаривали вместе с дикалитом, после чего очищали посредством хроматографии на силикагеле (0% до 75% EtOAc в DCM) с получением соединения **114.** Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **114a** (69 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 2,01 (quind, J=6,8, 6,8, 6,8, 6,8, 3,0 Гц, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,47-3,62 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,89 (dd, J=12,7, 1,9 Гц, 1 H), 4,95 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 7,31-7,68 (m, 4 H), 7,87 (ddd, J=13,1, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,83 минуты. масса/заряд: 430 $(M+H)^+$ Точная масса: 429,1; Т.ПЛ.: 245,7°C и **114b** (62 мг) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,92 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 2,01 (quind, J=6,8,

6,8, 6,8, 6,8, 3,1 Гц, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,49-3,62 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,89 (dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1 H), 4,95 (d, J=6,6 Гц, 1 H), 7,33-7,51 (m, 3 H), 7,52-7,65 (m, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,84 минуты. масса/заряд: 430 $(M+H)^+$ Точная масса: 429,1; Т.ПЛ.: 247,3 °C, посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Способ K; Rt: **114a**:1,18 минуты, **114b**: 1,79 минуты.

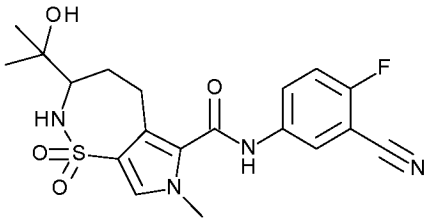
Соединение **115**: (3R)-3-[циклопропил(гидрокси)метил]-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **115** (541 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением **115a** (130 мг) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,20-0,55 (m, 4 H), 0,98-1,12 (m, 1 H), 3,02-3,16 (m, 1 H), 3,55-3,70 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,02 (dd, J=12,9, 9,1 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,01 (brd, J=4,6 Гц, 1 H), 7,02-7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (brs, 1 H), 7,76-7,89 (m, 1 H), 8,05 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 458 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,1 и **115b** (44 мг) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,16-0,27 (m, 1 H), 0,27-0,36 (m, 1 H), 0,37-0,50 (m, 2 H), 0,95-1,09 (m, 1 H), 3,05-3,19 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,06 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,74 (dd, J=12,8, 1,3 Гц, 1 H), 5,00 (brd, J=4,2 Гц, 1 H), 7,02-7,57 (m, 4 H), 7,75-7,86 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 9,48 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,76

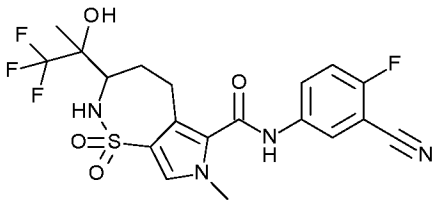
минуты. масса/заряд: 458 $(M-H)^-$ Точная масса: 459,1; Т.ПЛ.: 240,7 °C. Способ N; Rt: **115a**: 1,75 минуты, **115b**: 2,01 минуты.

Соединение **116**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **116** (200 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **113**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением **116a** (54 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,28-1,39 (m, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,0, 6,5 Гц, 1 H), 2,66-2,79 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,9, 6,3 Гц, 1 H), 3,22-3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,84 (brd, J=10,6 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,9, 2,6 Гц, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,49 минуты. масса/заряд: 419 $(M-H)^-$ Точная масса: 420,1 и **116b** (52 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (q, J=11,5 Гц, 1 H), 2,17 (br dd, J=13,9, 6,8 Гц, 1 H), 2,68-2,78 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,5, 6,2 Гц, 1 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,84 (brd, J=10,6 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,59 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,49 минуты. масса/заряд: 419 $(M-H)^-$ Точная масса: 420,1. Способ F; Rt: **116a**:1,29 минуты, **116b**: 2,03 минуты.

Соединение **117**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид

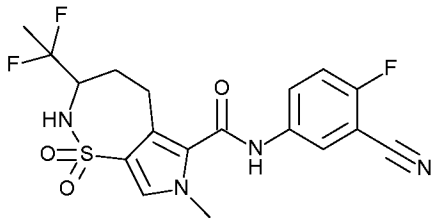


Раствор метил-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (156 мг, 0,52 ммоль), (трифторметил)триметилсилана (220 мг, 1,55 ммоль) и TBAF (13,5 мг, 0,052 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Добавляли (трифторметил)триметилсилан (220 мг, 1,55 ммоль) и CsF (79 мг. 0,52 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли HCl (водн., 1 М. 2 мл). Через 18 часов смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн. насыщ., 20 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (4×6 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, выпаривали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%) с получением метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (36 мг) в виде желтого порошка. Способ B; Rt: 0,76 минуты. масса/заряд: 369 $(M-H)^-$ Точная масса: 370,1.

Метил-7-метил-1,1-диоксо-3-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метилэтил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (36 мг, 0,097 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрил (17 мг, 0,13 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,63 мл, 1 М в THF, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN). Полученный продукт очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в

гептане от 0 до 100%) с получением соединения **117** (18 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (s, 3 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 2,13 (br dd, *J*=13,8, 7,0 Гц, 1 H), 2,75-2,80 (m, 1 H), 3,07-3,15 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,78 (br t, *J*=10,8 Гц, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 7,23 (d, *J*=11,2 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,55 (t, *J*=9,1 Гц, 1 H), 7,96 (ddd, *J*=9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1 H), 8,19 (dd, *J*=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 10,63 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 473 $(M-H)^-$ Точная масса: 474,1.

Соединение **118**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1,1-дифторэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид

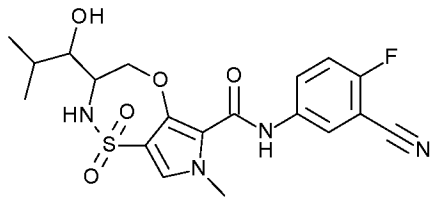


При комнатной температуре к раствору метил-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (518 мг, 1,72 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли DAST (0,69 мл, 1,32 г/мл, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Добавляли DAST (0,69 мл, 1,32 г/мл, 5,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов, охлаждали до 0°C и гасили добавлением NaCl (водн. насыщ., 2 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали с помощью DCM (3×8 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане 0-50%) с получением метил-3-(1,1-дифторэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (56 мг). Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 321 $(M-H)^-$ Точная масса: 322,1.

Метил-3-(1,1-дифторэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (56 мг, 0,15 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрил (26 мг, 0,19 ммоль) растворяли в THF (3 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 мл, 1 M в THF, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане от 0 до 100%). Полученный продукт очищали посредством HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **118** (21 мг). ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,48-1,59 (m, 1 H), 1,64 (t, J=19,3 Гц, 3 H), 2,04-2,11 (m, 1 H), 2,77-2,88 (m, 1 H), 3,09-3,19 (m, 1 H), 3,69-3,86 (m, 4 H), 7,50-7,70 (m, 3 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,64 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 425 $(M-H)^-$ Точная масса: 426,1.

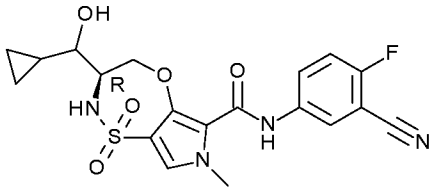
Соединение **119**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-гидрокси-2-метилпропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **119** (165 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **114**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) с получением **119a** (49 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,92 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,95-2,08 (m, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,48-3,62 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,87-4,99 (m, 2 H), 7,46-7,55 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,75 минуты. масса/заряд: 435 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,1; Т.ПЛ.: 213,7°C и **119b** (44 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm

0,84 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 0,92 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 2,02 (quind, J=6,8, 6,8, 6,8, 6,8, 3,0 Гц, 1 H), 3,24-3,30 (m, 1 H), 3,56 (qd, J=9,4, 1,7 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,86-5,01 (m, 2 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 9,52 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,75 минуты. масса/заряд: 435 $(M-H)^-$ Точная масса: 436,1; Т.ПЛ.: 213,7 °C. Способ N; Rt: **119a**:1,50 минуты, **119b**: 2,78 минуты.

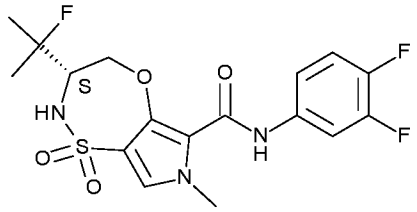
Соединение **120**: (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-[циклопропил(гидрокси)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **120** (225 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением **120a** (84 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,23-0,52 (m, 4 H), 0,98-1,11 (m, 1 H), 3,03-3,14 (m, 1 H), 3,57-3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,94 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,01 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,62 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 8,06 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 9,52 (s, 1 H) ; Способ D; Rt: 1,69 минуты. масса/заряд: 433 $(M-H)^-$ Точная масса: 434,1 и **120b** (36 мг) ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,15-0,28 (m, 1 H), 0,28-0,36 (m, 1 H), 0,36-0,49 (m, 2 H), 0,95-1,08 (m, 1 H), 3,09-3,16 (m, 1 H), 3,73-3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,05 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,77 (dd, J=12,5, 1,3 Гц, 1 H), 5,02 (d, J=5,1 Гц, 1 H), 7,41-7,58 (m, 3 H), 8,04 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,69 минуты. масса/заряд: 433 $(M-H)^-$ Точная масса:

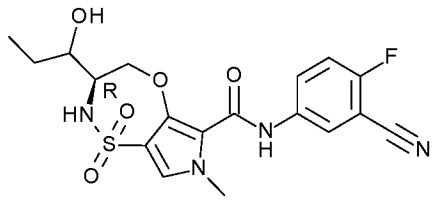
434,1; Т.ПЛ.: 233,9 °C. Способ O; Rt: **120a**:1,81 минуты, **120b**: 2,77 минуты.

Соединение **121**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-фтор-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



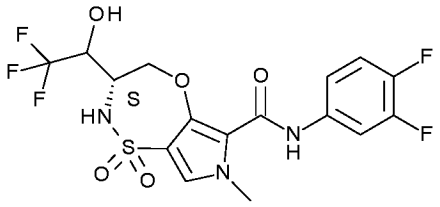
Добавляли по каплям трифторид диэтиламиносеры (90 мкл, 1 M, 0,09 ммоль) к раствору соединения **94** (25 мг, 0,06 ммоль) в DCM (0,46 мл, 1,33 г/мл, 7,2 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 минут. Обеспечивали достижение реакционной смеси комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Полученный продукт очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20 мкОм 2000 гр., подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **121** (46,9 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 (dd, J=39,2, 22,2 Гц, 6 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,4, 9,1 Гц, 1 H), 4,88 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 7,34-7,54 (m, 3 H), 7,82-7,93 (m, 2 H), 9,43 (s, 1 H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 144,56 (d, J=23,1 Гц, 1 F), -141,28 (s, 1 F), -137,61 (d, J=23,1 Гц, 1 F); Способ D; Rt: 1,96 минуты. масса/заряд: 416 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1; Т.ПЛ.: 239,8 °C.

Соединение **122**: (3R)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-гидроксипропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **122** (262 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с применением бромида этилмагния вместо бромида циклопропилмагния и 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **122a** (113 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,2, 7,2, 7,2, 7,2 Гц, 1 H), 1,65-1,79 (m, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,44-3,56 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,93 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 4,98 (brd, J=5,9 Гц, 1 H), 7,44-7,55 (m, 2 H), 7,61 (brd, J=9,0 Гц, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,67 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1; Т.ПЛ.: 222,3 °C, и **122b** (102 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,28-1,44 (m, 1 H), 1,50-1,63 (m, 1 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 3,66-3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Гц, 1 H), 4,74 (dd, J=12,7, 1,0 Гц, 1 H), 4,87 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,37 (brs, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,3, 4,9, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,69 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1; Т.ПЛ.: 252,2 °C. Способ L; Rt: **122a**: 2,81 минуты, **122b**: 3,50 минуты.

Соединение **123**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Добавляли (трифторметил)триметилсилан (0,82 мл, 0,96 г/мл, 5,6 ммоль) к раствору трет-бутил-(4S)-4-формил-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (1,06 г, 4,62 ммоль) и TBAF (0,11 мл, 1 M в THF, 0,11 ммоль) в THF (28 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в

течение ночи при комнатной температуре. Добавляли фторид тетрабутиламмония (9,25 мл, 1 М, 9,25 ммоль) к реакционной смеси и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн. насыщ.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)оксазолидин-3-карбоксилата (1,42 г) в виде масла.

Добавляли по каплям HCl (4,6 мл, 4 М в диоксане, 18 ммоль) к раствору трет-бутил-(4S)-2,2-диметил-4-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)оксазолидин-3-карбоксилата (1,38 г, 4,62 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-4,4,4-трифторбутан-1,3-диола (735 мг).

Добавляли порциями этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,06 г, 3,93 ммоль) к раствору (2S)-2-амино-4,4,4-трифторбутан-1,3-диола (735 мг, 4,62 ммоль) и DIPEA (4,78 мл, 0,75 г/мл, 27,7 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн.) и разбавляли с помощью DCM. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали два раза с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na2SO4, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100) с получением этил-3-фтор-1-метил-4-[[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (610 мг) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (s, 3 H), 3,33-3,42 (m, 1 H), 3,36 (s, 1 H), 3,43-3,58 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,04 (dt, J=7,0, 3,7 Гц, 1 H), 4,27 (d, J=7,0 Гц, 2 H), 4,56 (br t, J=5,2 Гц, 1 H), 6,51 (brd, J=6,6 Гц,

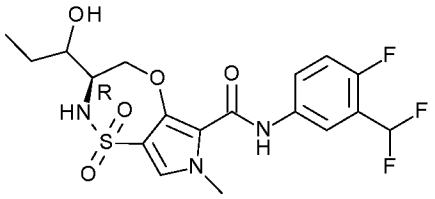
1 H), 7,52 (d, J=4,6 Гц, 1 H), 7,75 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,73 минуты. масса/заряд: 391 $(M-H)^-$ Точная масса: 392,1.

Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (7,8 мл, 1 M в THF, 7,8 ммоль) к раствору этил-3-фтор-1-метил-4-[[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксилата (610 мг, 1,55 ммоль) и 3,4-дифторанилина (0,19 мл, 1,29 г/мл, 1,9 ммоль) в THF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (4,7 мл, 1 M в THF, 4,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн.) и разбавляли с помощью EtOAc. Два слои разделяли и водный слой экстрагировали два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток осаждали в DCM (небольшое количество) и диэтиловом эфире с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (300 мг) в виде бежевого твердого вещества. Вторую порцию (280 мг) получали после очистки фильтрата посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100).

Добавляли фторид цезия (741 мг, 4,88 ммоль) к раствору *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метил-4-[[3,3,3-трифтор-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)пропил]сульфамоил]пиррол-2-карбоксамида (580 мг, 1,22 ммоль) в DMF (13 мл). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 105°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гептан/этилацетат от 100/0 до 0/100). Полученный продукт очищали посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, iPrOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением 1 эпимера соединения **123** (30,7 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,82 (s, 3 H), 3,83-3,88 (m, 1 H), 4,08 (brs, 1 H), 4,18 (dd, *J*=13,0, 9,5 Гц, 1 H), 4,86 (dd, *J*=12,9, 2,5 Гц, 1 H), 6,93 (brd, *J*=6,1 Гц, 1 H), 7,35-7,44 (m, 1 H),

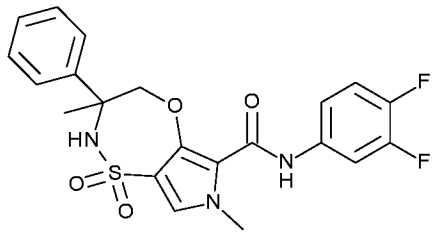
7,44-7,50 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,87 (ddd, *J*=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,00 (brs, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,82 минуты. масса/заряд: 454 $(M-H)^-$ Точная масса: 455,1.

Соединение **124**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-(1-гидроксипропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



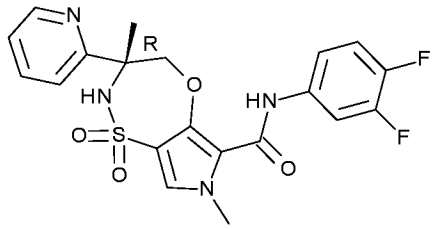
Соединение **124** (445 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **122**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **124a** (209 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Гц, 1 H), 1,72 (dqd, J=14,1, 7,2, 7,2, 7,2, 3,1 Гц, 1 H), 3,26-3,44 (m, 1 H), 3,49 (br t, J=7,9 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,89 (dd, J=12,7, 1,9 Гц, 1 H), 4,98 (d, J=6,2 Гц, 1 H), 7,03-7,40 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,58 (brs, 1 H), 7,76-7,88 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,4, 2,6 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,74 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1, и **124b** (159 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,29-1,44 (m, 1 H), 1,49-1,64 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,66-3,77 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,1 Гц, 1 H), 4,62-4,76 (m, 1 H), 4,86 (brd, J=4,8 Гц, 1 H), 7,04-7,41 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,77-7,87 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1; Т.ПЛ.: 224,5 °C. Способ M; Rt: **124a**: 2,53 минуты, **124b**: 3,56 минуты.

Соединение **125**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-фенил-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



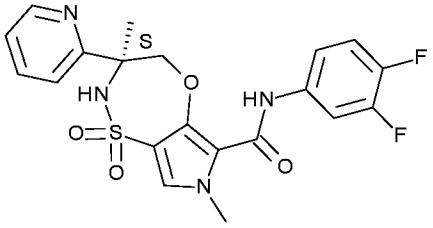
Соединение **125** (85 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением гидрохлорида 2-амино-2-фенилпропан-1-ола вместо DL-аланинола и DCM вместо THF в качестве растворителя на первой стадии. После нагревания 90 минут при 110°C в DMF достигали замыкания кольца и соединение **125** очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,89-5,00 (m, 2 H), 7,25-7,49 (m, 6 H), 7,58 (d, J=7,6 Гц, 2 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 2,05 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1; Т.ПЛ.: 256,6 °C.

<u>Соединение **126**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(2-пиридил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид</u>



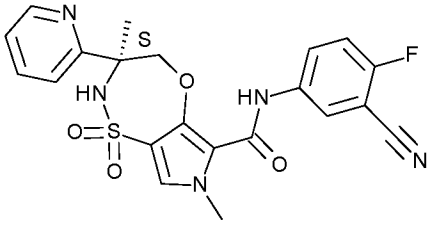
Соединение **126** (115 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **125**, с применением (2R)-2-амино-2-(2-пиридил)пропан-1-ола вместо гидрохлорида 2-амино-2-фенилпропан-1-ола. После нагревания 3 часа достигали замыкания кольца и соединение **126** очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc:EtOH 3:1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 5,21 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 7,29-7,51 (m, 4 H), 7,78-7,92 (m, 3 H), 8,46-8,54 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,97 минуты. масса/заряд: 447 $(M-H)^-$ Точная масса: 448,1; Т.ПЛ.: 270,5 °C.

Соединение **127**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(2-пиридил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



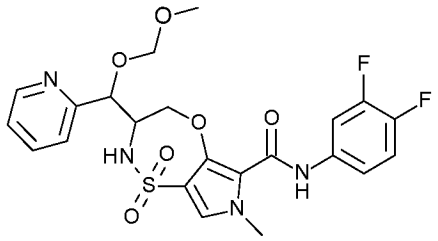
Соединение **127** (145 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **126**, с применением (2S)-2-амино-2-(2-пиридил)пропан-1-ола вместо гидрохлорида (2R)-2-амино-2-(2-пиридил)пропан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55-1,62 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 5,21 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 7,29-7,50 (m, 4 H), 7,79-7,92 (m, 3 H), 8,47-8,53 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,98 минуты. масса/заряд: 447 $(M-H)^-$ Точная масса: 448,1; Т.ПЛ.: 270,8 °C.

Соединение **128**: (3S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(2-пиридил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **128** (55 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **127**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 5,25 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 7,31 (ddd, J=7,4, 4,8, 1,2 Гц, 1 H), 7,48-7,55 (m, 2 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 7,84-7,90 (m, 1 H), 8,08 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,7 Гц, 1 H), 8,47-8,51 (m, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,89 минуты. масса/заряд: 454 $(M-H)^-$ Точная масса: 455,1; Т.ПЛ.: 235,0 °C

Соединение **129**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-[метоксиметокси(2-пиридил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид.



К охлажденному раствору этил-2-(дибензиламино)ацетата (2,0 г, 7,1 ммоль) в сухом THF (40 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (24,7 мл, 1 M в THF, 24,7 ммоль) при -70°C. Раствор медленно нагревали до -5°C и перемешивали его в течение 3 часов. Затем реакционную смесь снова охлаждали до -70°C, и медленно добавляли 2-пиридинкарбоксальдегид (2,36 мл, 24,7 ммоль), и перемешивали при -70°C в течение 45 минут. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 50 мл). Ее экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали и разделяли на 2 его диастереомера посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 20% EtOAc в гептане) с получением диастереомера 1 (827 мг); Способ B; Rt: 1,23 минуты. масса/заряд: 391 $(M+H)^+$ Точная масса: 390,2 и диастереоизомер 2 (813 мг); Способ B; Rt: 1,19 минуты. масса/заряд: 391 $(M+H)^+$ Точная масса: 390,2.

К раствору диастереомера 1 (827 мг, 0,72 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли DIPEA (1,12 мл, 6,48 ммоль) с последующим добавлением хлорметилметилового эфира (0,49 мл, 6,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Добавляли DIPEA (1,12 мл, 6,48 ммоль) и хлорметилметиловый эфир (0,49 мл, 6,48 ммоль) и реакционную смесь снова перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого

состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением этил-2-(дибензиламино)-3-(метоксиметокси)-3-(2-пиридил)пропаноата (418 мг) в виде прозрачного масла. Способ B; Rt: 1,35 минуты. масса/заряд: 435 $(M+H)^+$ Точная масса: 434,2.

К раствору этил-2-(дибензиламино)-3-(метоксиметокси)-3-(2-пиридил)пропаноата (418 мг, 0,96 ммоль) в сухом THF добавляли LAH (0,72 мл, 2 M в THF, 1,44 ммоль) при -70°C. После добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали 4,5 часов. Реакционную смесь осторожно гасили с помощью EtOAc и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли $Na_2SO_4.10H_2O$ и снова перемешивали ее в течение 15 мин. Затем добавляли безводный Na_2SO_4. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением 2-(дибензиламино)-3-(метоксиметокси)-3-(2-пиридил)пропан-1-ола (316 мг) в виде прозрачного желтого масла.

Добавляли $Pd(OH)_2/C$ (150 мг) к раствору 2-(дибензиламино)-3-(метоксиметокси)-3-(2-пиридил)пропан-1-ола (316 мг, 0,81 ммоль) в дегазированном MeOH и полученную в результате суспензию перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой дикалита и концентрировали in vacuo с получением 2-амино-3-(метоксиметокси)-3-(2-пиридил)пропан-1-ола (119 мг).

Растворяли 2-амино-3-(метоксиметокси)-3-(2-пиридил)пропан-1-ол (119 мг, 0,56 ммоль) в DCM (4 мл) и добавляли основание Хунига (0,193 мл, 1,12 ммоль) с последующим добавлением этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (151 мг, 0,56 ммоль). Через 4 часа реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (5 мл) и затем гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали с получением желтой пены. Неочищенное вещество перекристаллизовывали/растирали в DCM и перемешивали его в течение 3 дней. Образованное белое твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью некоторого

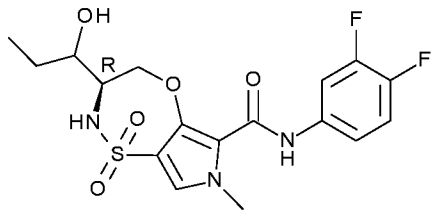
количества DIPE с получением этил-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(метоксиметокси)-2-(2-пиридил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (140 мг).

К раствору этил-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(метоксиметокси)-2-(2-пиридил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (98 мг, 0,22 ммоль) и 3,4-дифторанилина (0,027 мл, 0,26 ммоль) в сухом THF (3 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (0,88 мл, 1 М в THF, 0,88 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 3 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(метоксиметокси)-2-(2-пиридил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (128 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Растворяли *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(метоксиметокси)-2-(2-пиридил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (128 мг, 0,24 ммоль) и фторид цезия (216 мг, 1,42 ммоль) в сухом DMF (3 мл) и мгновенно нагревали до 110°C. Смесь перемешивали при 110°C в течение 7 часов. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×3 мл). Объединенные органические слои выпаривали и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением неочищенного соединения **129** и неочищенного соединения **141.** Полученное неочищенное соединение **129** очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением соединения **129** (14 мг) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-*d*) δ ppm 3,47 (s, 3 H), 3,85-4,03 (m, 4 H), 4,37-4,48 (m, 1 H), 4,74 (dd, J=12,8, 2,0 Гц, 1 H), 4,78-4,96 (m, 2 H), 5,10 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 6,58-

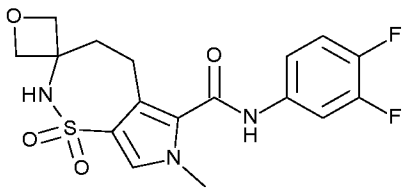
6,89 (m, 1 H), 6,97-7,16 (m, 3 H), 7,19-7,26 (m, 1 H), 7,52-7,64 (m, 2 H), 7,74 (td, J=7,7, 1,8 Гц, 1 H), 8,42-8,53 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,88 минуты. масса/заряд: 509 $(M+H)^+$ Точная масса: 508,1.

Соединение **130**: (3R)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидроксипропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **130** (414 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **122**, с применением 3,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, подвижная фаза: CO_2, EtOH-iPrOH (50-50)+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **130a** (130 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,43 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Гц, 1 H), 1,62-1,82 (m, 1 H), 3,34-3,44 (m, 1 H), 3,44-3,56 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=12,7, 1,9 Гц, 1 H), 4,98 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 7,34-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1; Т.ПЛ.: 217,4 °C, и **130b** (104 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,29-1,44 (m, 1 H), 1,49-1,65 (m, 1 H), 3,54-3,66 (m, 1 H), 3,66-3,77 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,63-4,79 (m, 1 H), 4,86 (d, J=5,3 Гц, 1 H), 7,25-7,55 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,1, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1; Т.ПЛ.: 214,6 °C. Способ S; Rt: **130a**: 2,65 минуты, **130b**: 3,46 минуты.

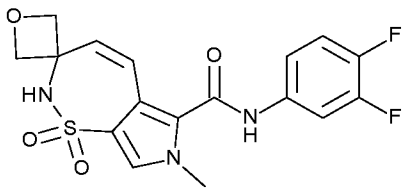
Соединение **131**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



Метил-7-метил-1,1-диоксоспиро[2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксилат (450 мг, 1,51 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл). Добавляли в атмосфере азота Et_3N (420 мкл, 0,73 г/мл, 3 ммоль) и Pd/C (10%) (161 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 1 часа, и затем фильтровали через дикалит, и твердые вещества промывали с помощью THF (4×80 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением метил-7-метил-1,1-диоксоспиро[4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксилата (430 мг) в виде белого порошка.

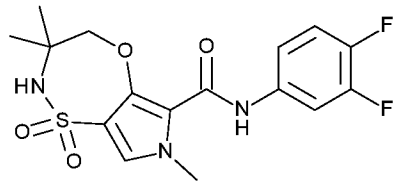
Метил-7-метил-1,1-диоксоспиро[4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксилат (107 мг, 0,36 ммоль) и 3,4-дифторанилин (51 мг, 0,39 ммоль) растворяли в THF (3 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (2,1 мл, 1 M в THF, 2,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 5 мл) и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл) и объединенные органические слои концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали с применением препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **131** (80 мг) после перекристаллизации из DCM в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,13-2,25 (m, 2 H), 2,84-2,99 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,29 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,39-7,46 (m, 3 H), 7,78-7,89 (m, 2 H), 10,49 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 396 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1.

<u>Соединение **132**: *N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид</u>



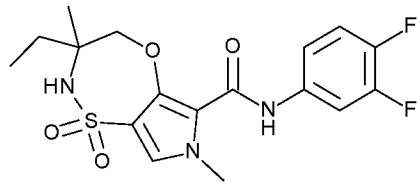
Соединение **132** (84 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением гидрохлорида 3-винилоксетан-3-амина вместо гидрохлорида (2S,3R)-3-аминопент-4-ен-2-ола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,50 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,78 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 6,27 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 6,50 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 7,40-7,47 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1 H), 8,44 (brs, 1 H), 10,76 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,82 минуты. масса/заряд: 394 $(M-H)^-$ Точная масса: 395,1.

Соединение **133**: N-(3,4-дифторфенил)-3,3,7-триметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



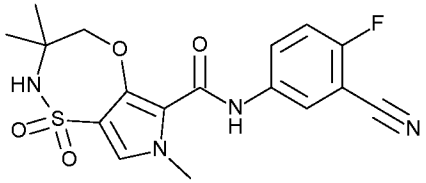
Соединение **133** (111 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **83**, с применением 2-амино-2-метил-1-пропанола вместо 2-амино-1,3-пропандиола и ACN вместо THF на первой стадии. После нагревания 2 часа при 110°C в DMF достигали замыкания кольца и соединение **133** очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,29 (s, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 7,37-7,45 (m, 3 H), 7,76-7,88 (m, 2 H), 9,38 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 384 $(M-H)^-$ Точная масса: 385,1.

Соединение **134**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-этил-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



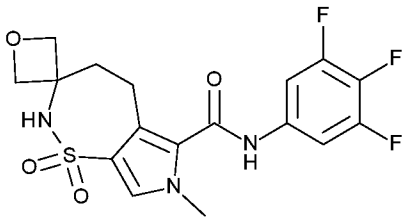
Соединение **134** (121 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **133**, с применением 2-амино-2-метилбутан-1-ола вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 1,41-1,50 (m, 1 H), 1,71-1,80 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,31-4,53 (m, 2 H), 7,37-7,44 (m, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 9,35 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 398 $(M-H)^-$ Точная масса: 399,1. Данную рацемическую смесь разделяли на энантиомеры **134a** (49 мг) и **134b** (52 мг) посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Способ T; Rt: **134a**: 2,75 минуты, **134b**: 2,92 минуты.

Соединение **135**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,3,7-триметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



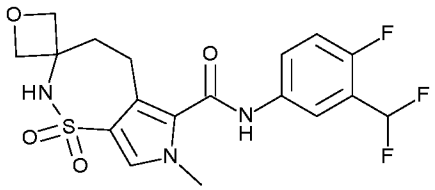
Соединение **135** (39 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **133**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (s, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,03 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 391 $(M-H)^-$ Точная масса: 392,1.

Соединение **136**: 7-метил-1,1-диоксо-N-(3,4,5-трифторфенил)спиро[4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



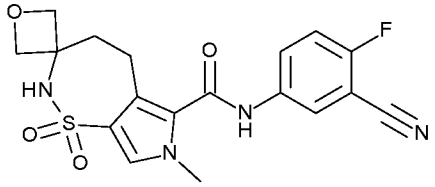
Соединение **136** (41 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **131**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,10-2,25 (m, 2 H), 2,85-2,97 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,29 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,54-7,65 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 10,61 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,67 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1.

Соединение **137**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-7-метил-1,1-диоксоспиро[4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



Соединение **137** (64 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **131**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,10-2,33 (m, 2 H), 2,86-3,00 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,29 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,23 (br t, J=54,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=9,5 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,77-7,89 (m, 2 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1 H), 10,51 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,59 минуты. масса/заряд: 428 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1.

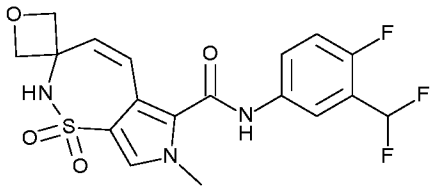
Соединение **138**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



Соединение **138** (23 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **131**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2,14-2,27 (m, 2 H), 2,87-2,99 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,29 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H),

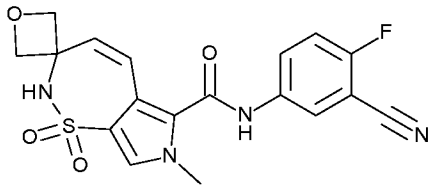
8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 10,61 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,48 минуты. масса/заряд: 403 $(M-H)^-$ Точная масса: 404,1.

Соединение **139**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-7-метил-1,1-диоксоспиро[2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



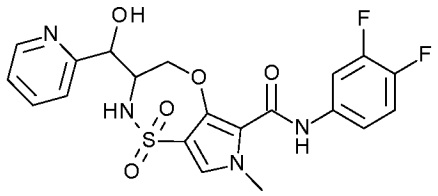
Соединение **139** (108 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **132**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 4,50 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 4,79 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 6,27 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 6,53 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 7,23 (t, J=54,2 Гц, 1 H), 7,39 (t, J=9,6 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,81-7,86 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1 H), 8,45 (brs, 1 H), 10,78 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,83 минуты. масса/заряд: 426 $(M-H)^-$ Точная масса: 427,1.

Соединение **140**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



Соединение **140** (23 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **132**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,71 (s, 3 H), 4,51 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,79 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 6,28 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 6,54 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Гц, 1 H), 8,46 (brs, 1 H), 10,88 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 1,48 минуты. масса/заряд: 401 $(M-H)^-$ Точная масса: 402,1.

Соединение **141**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-[гидрокси(2-пиридил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид

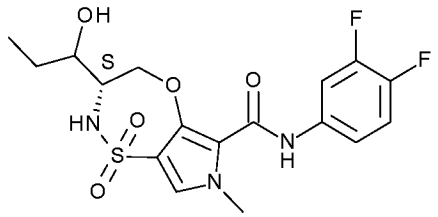


Неочищенное соединение **141**, полученное при синтезе соединения **129**, очищали на силикагеле с элюированием с градиентом от DCM до EtOAc с получением соединения **141a** (3 мг) в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 3,87-4,04 (m, 3 H), 4,25 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,40-4,53 (m, 1 H), 4,82-4,97 (m, 1 H), 5,00-5,12 (m, 1 H), 6,96-7,21 (m, 3 H), 7,27-7,37 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 1 H), 7,58-7,73 (m, 1 H), 7,76-7,88 (m, 1 H), 8,49-8,60 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,91 минуты. масса/заряд: 465 $(M+H)^+$ Точная масса: 464,1.

В качестве альтернативы, данное соединение можно синтезировать, как описано для соединения **129**, с применением 6-бромпиридин-2-карбальдегида вместо 2-пиридинкарбоксальдегида. На протяжении синтеза диастереомеры разделяли на последней стадии с применением препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **141a** (5 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,87-4,04 (m, 3 H), 4,25 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,40-4,53 (m, 1 H), 4,82-4,97 (m, 1 H), 5,00-5,12 (m, 1 H), 6,96-7,21 (m, 3 H), 7,27-7,37 (m, 1 H), 7,42-7,49 (m, 1 H), 7,58-7,73 (m, 1 H), 7,76-7,88 (m, 1 H), 8,49-8,60 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,76 минуты. масса/заряд: 465 $(M+H)^+$ точная масса: 464,1 и соединение **141b** (14 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,81 (s, 3 H), 4,03 (dd, J=12,6, 9,3 Гц, 1 H), 4,13-4,21 (m, 1 H), 4,82 (dd, J=12,3, 1,1 Гц, 1 H), 4,90 (d, J=3,3 Гц, 1 H), 5,91 (brs, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,32-7,49 (m, 4 H), 7,54 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,77-7,96 (m, 2 H), 8,50-8,56 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,74 минуты. масса/заряд:

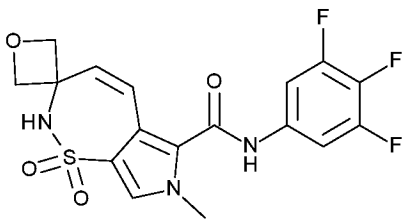
465 $(M+H)^+$ Точная масса: 464,1. Способ AD; Rt: **141a**: 5,75 минуты и 6,63 минуты, **141b**: 5,13 минуты и 6,00 минуты.

Соединение **142**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидроксипропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



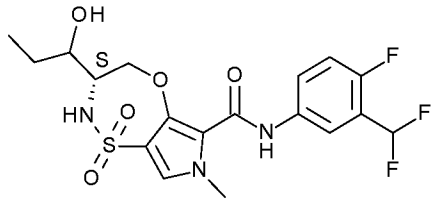
Соединение **142** (387 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **92**, с применением бромида этилмагния вместо бромида циклопропилмагния. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **142a** (141 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,3, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Гц, 1 H), 1,64-1,79 (m, 1 H), 3,34-3,44 (m, 1 H), 3,44-3,55 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,8, 8,8 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=12,5, 1,8 Гц, 1 H), 4,98 (d, J=6,2 Гц, 1 H), 7,34-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,51 (m, 2 H), 7,60 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,3, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,75 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1; Т.ПЛ.: 218,6 °C, и **142b** (136 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,29-1,43 (m, 1 H), 1,49-1,63 (m, 1 H), 3,55-3,64 (m, 1 H), 3,66-3,75 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Гц, 1 H), 4,68-4,75 (m, 1 H), 4,86 (brd, J=4,2 Гц, 1 H), 7,26-7,52 (m, 4 H), 7,86 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,77 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1; Т.ПЛ.: 212,6 °C. Способ U; Rt: **142a**: 3,06 минуты, **142b**: 3,64 минуты.

Соединение **143**: 7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)спиро[2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-3,3'-оксетан]-6-карбоксамид



Соединение **143** (28 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **132**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,51 (d, J=6,4 Гц, 2 H), 4,78 (d, J=6,2 Гц, 2 H), 6,28 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 6,50 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,56-7,66 (m, 2 H), 8,45 (brs, 1 H), 10,88 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ Точная масса: 413,1.

Соединение **144**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-(1-гидроксипропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **144** (420 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **142**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) с получением соединения **144a** (176 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,1, 7,1, 7,1, 7,1 Гц, 1 H), 1,64-1,79 (m, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,44-3,56 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,89 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 4,98 (d, J=6,4 Гц, 1 H), 7,03-7,41 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,59 (brs, 1 H), 7,73-7,89 (m, 1 H), 8,04 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,75 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1, и **144b** (156 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,30-1,43 (m, 1 H), 1,49-1,63 (m, 1 H), 3,56-3,64 (m, 1 H), 3,66-3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,1

Гц, 1 H), 4,64-4,77 (m, 1 H), 4,86 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 7,02-7,42 (m, 3 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76-7,88 (m, 1 H), 8,03 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,78 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1; Т.ПЛ.: 224,6 °C. Способ U; Rt: **144a**: 2,92 минуты, **144b**: 3,49 минуты.

Синтез 2-амино-2-пиразин-2-илпропан-1-ола.

В колбу объемом 100 мл загружали ацетилпиразин (2,00 г, 16,4 ммоль), NH_3 (33 мл, 7 М в MeOH, 229 ммоль) и хлорид аммония (2,63 г, 49,1 ммоль). Добавляли триметилсилилцианид (6,2 мл, 0,793 г/мл, 49 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток переносили в DCM и осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc-EtOH (3-1) в гептане. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-2-пиразин-2-илпропаннитрила (1,9 г) в виде бледно-желтого масла.

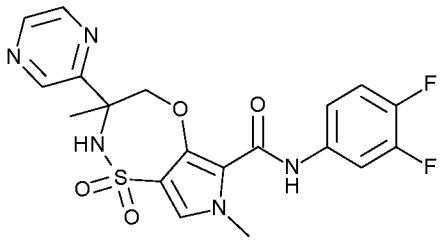
Растворяли 2-амино-2-пиразин-2-илпропаннитрил (1,9 г, 12,8 ммоль) в уксусной кислоте (6,3 мл). Осторожно добавляли бромистоводородную кислоту в уксусной кислоте (30 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали и выливали в EtOAc (400 мл). Осадок отфильтровывали и промывали с помощью EtOAc и ACN и высушивали под вакуумом с получением тригидробромида 2-амино-2-пиразин-2-илпропанамида (5,2 г) в виде желтого твердого вещества.

Растворяли 2-амино-2-пиразин-2-илпропанамид тригидробромид (5,2 г, 12,7 ммоль) в MeOH (50 мл). Осторожно добавляли H_2SO_4 (5 мл) (экзотермическая реакция) и смесь нагревали с применением обратного холодильника в течение 16 часов. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в воде (50 мл) и промывали с помощью EtOAc. Водную фракцию нейтрализовали с помощью Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью Me-THF (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc-EtOH(3-

1) в гептане. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением метил-2-амино-2-пиразин-2-илпропаноата (371 мг) в виде желтого масла.

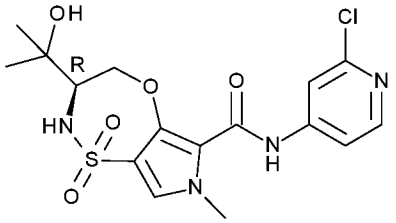
Метил-2-амино-2-пиразин-2-илпропаноат (371 мг, 2,05 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) в атмосфере N_2. Добавляли борогидрид натрия (155 мг, 4,10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в Me-THF, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-амино-2-пиразин-2-илпропан-1-ола (285 мг).

Соединение **145**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-пиразин-2-ил-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



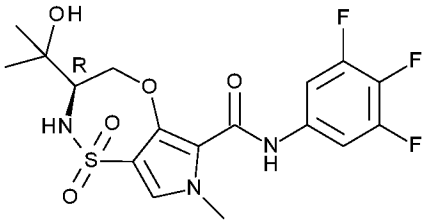
Соединение **145** (221 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **125**, с применением 2-амино-2-пиразин-2-илпропан-1-ола вместо гидрохлорида 2-амино-2-фенилпропан-1-ола. После нагревания 3 часа достигали замыкания кольца и соединение **145** кристаллизовали из ACN. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,98-5,14 (m, 2 H), 7,38-7,52 (m, 3 H), 7,88 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,56-8,60 (m, 2 H), 8,68 (s, 1 H), 9,03 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **145a** (89 мг); Способ D; Rt: 1,83 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1, Т.ПЛ.: 199,4 °C, и **145b** (156 мг); Способ D; Rt: 1,83 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1; Т.ПЛ.: 199,4 °C. Способ T; Rt: **145a**: 3,51 минуты, **145b**: 4,34 минуты.

Соединение **146**: (3R)-N-(2-хлор-4-пиридил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



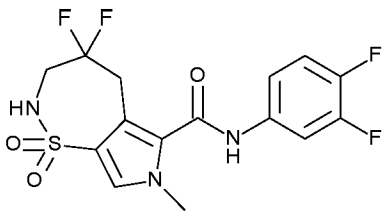
Соединение **146** (214 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 4-амино-2-хлорпиридина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,50-3,61 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,96 (dd, J=12,5, 8,8 Гц, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,98 (dd, J=12,4, 1,0 Гц, 1 H), 7,47-7,61 (m, 2 H), 7,69 (dd, J=5,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,88 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,27 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 9,69 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,53 минуты. масса/заряд: 413 $(M-H)^-$ Точная масса: 414,1, Т.ПЛ.: 246,6 °C.

Соединение **147**: (3R)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-N-(3,4,5-трифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **147** (259 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,50-3,60 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,92 (dd, J=12,4, 8,9 Гц, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95-5,04 (m, 1 H), 7,43-7,59 (m, 2 H), 7,65-7,79 (m, 2 H), 9,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,84 минуты. масса/заряд: 432 $(M-H)^-$ Точная масса: 433,1.

Соединение **148**: *N*-(3,4-дифторфенил)-4,4-дифтор-7-метил-1,1-диоксо-3,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



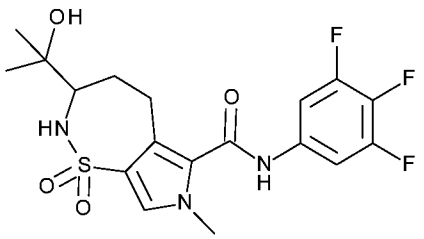
Добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (3,71 г, 13,3 ммоль) к раствору этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-гидроксипропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (2,12 г, 5,89 ммоль) в EtOAc (50 мл) и перемешивали при температуре флегмы в течение 5 часов и 30 минут. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии. Осадок промывали с помощью EtOAc (150 мл). Органический слой промывали с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 200 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-оксопропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,49 г) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 3,76-3,93 (m, 7 H), 4,16 (q, J=7,2 Гц, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 6,00 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,01 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7,27-7,50 (m, 6 H); Способ D; Rt: 1,90 минуты. масса/заряд: 357 $(M-H)^-$ Точная масса: 358,2.

Добавляли трифторид диэтиламиносеры (3,35 г, 20,8 ммоль) к раствору этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2-оксопропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,49 г, 4,16 ммоль) в DCM (100 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили выливанием в $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 300 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (371 мг) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 3,32-3,49 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 4,20 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 6,08 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,01 (d, J=2,6 Гц, 1 H), 7,27-7,40 (m, 5 H), 7,68 (br t, J=6,2 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 2,07 минуты. масса/заряд: 379 $(M-H)^-$ Точная масса: 380,2.

Добавляли хлорсульфоновую кислоту (7,8 г, 67 ммоль) к раствору этил-3-[3-(бензилоксикарбониламино)-2,2-дифторпропил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (365 мг, 0,96 ммоль) в DCM (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и органический слой промывали с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 250 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-4,4-дифтор-7-метил-1,1-диоксо-3,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (17 мг) в виде белых кристаллов. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 3,66 (td, J=11,6, 7,2 Гц, 2 H), 3,76-3,89 (m, 5 H), 4,30 (q, J=7,1 Гц, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,18 (t, J=6,8 Гц, 1 H); Способ D; Rt: 1,65 минуты. масса/заряд: 307 $(M-H)^-$ Точная масса: 308,1.

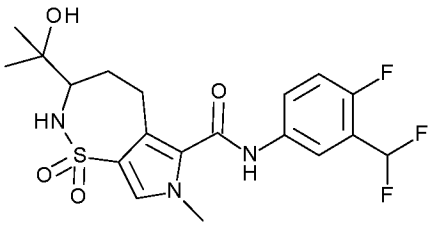
Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,33 мл, 1 M в THF, 0,33 ммоль) к раствору этил-4,4-дифтор-7-метил-1,1-диоксо-3,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (17 мг, 0,055 ммоль) и 3,4-дифторанилина (22 мг, 0,17 ммоль) в THF (3 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl (водн., насыщ., 10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане с получением соединения **148** (9,8 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,39-3,50 (m, 2 H), 3,61-3,70 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 7,39-7,49 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 8,14 (t, J=6,9 Гц, 1 H), 10,62 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,72 минуты. масса/заряд: 390 $(M-H)^-$ Точная масса: 391,1.

Соединение **149**: 3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **149** (140 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **113**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **149a** (66 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,33 (br q, J=11,5 Гц, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,0, 6,9 Гц, 1 H), 2,67-2,78 (m, 1 H), 2,98-3,08 (m, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,85 (d, J=10,8 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,59 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 430 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,1, и **149b** (63 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,27-1,38 (m, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,0, 6,9 Гц, 1 H), 2,67-2,78 (m, 1 H), 2,98-3,08 (m, 1 H), 3,23-3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,85 (d, J=10,6 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,59 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 430 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,1. Способ R; Rt: **149a**: 2,83 минуты, **149b**: 3,64 минуты.

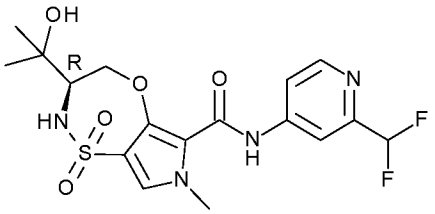
Соединение **150**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **150** (45 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **113**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Рацемическую смесь разделяли на ее

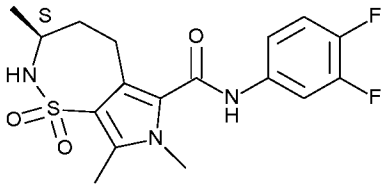
энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **150a** (23 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (q, J=11,6 Гц, 1 H), 2,17 (br dd, J=14,1, 6,8 Гц, 1 H), 2,66-2,79 (m, 1 H), 3,06 (br dd, J=14,4, 6,5 Гц, 1 H), 3,21-3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (d, J=10,8 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,3, 2,3 Гц, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,61 минуты. масса/заряд: 444 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,1, и **150b** (22 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,34 (br q, J=12,0 Гц, 1 H), 2,17 (br dd, J=13,9, 6,8 Гц, 1 H), 2,68-2,79 (m, 1 H), 3,01-3,11 (m, 1 H), 3,19-3,30 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83 (brd, J=10,6 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=9,6 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,61 минуты. масса/заряд: 444 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,1. Способ R; Rt: **150a**: 2,92 минуты, **150b**: 3,74 минуты.

Соединение **151**: (3R)-*N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **151** (359 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,49-3,61 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,97 (dd, J=12,5, 8,9 Гц, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 4,97 (dd, J=12,9, 0,5 Гц, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Гц, 1 H), 7,48-7,61 (m, 2 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 8,09 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 8,53 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 9,75 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,73 минуты. масса/заряд: 429 $(M-H)^-$ Точная масса: 430,1.

Соединение **152:** (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7,8-триметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



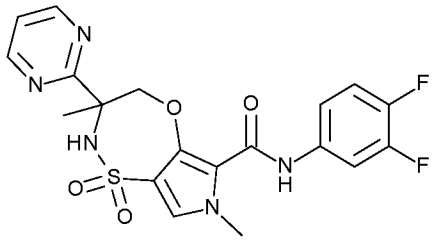
Метил-(3S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (200 мг, 0,73 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл) и добавляли бром (0,057 мл, 3,10 г/мл, 1,10 ммоль). Затем раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов и перемешивали при комнатной температуре 16 часов. Затем раствор охлаждали до 0°C, гасили с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/0 до 50/50 с получением метил-(3S)-8-бром-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (202 мг).

Метил-(3S)-8-бром-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (202 мг, 0,58 ммоль) и 3,4-дифторанилин (0,069 мл, 1,29 г/мл, 0,69 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли LiHMDS (1,7 мл, 1 M, 1,7 ммоль). Через 2 часа раствор гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.) и перемешивали в течение 5 мин. Затем раствор разбавляли с помощью EtOAc, экстрагировали и объединенные органические слои высушивали с помощью $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Затем неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/0 до 0/100 с получением (3S)-8-бром-N-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамида (228 мг). Способ B; Rt: 0,97 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,0.

Растворяли (3S)-8-бром-N-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид

(54 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл). Добавляли тетраметилолово (0,025 мл, 0,18 ммоль) и раствор продували азотом на протяжении 5 минут перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладий(0). Затем сосуд нагревали под действием микроволнового излучения при 140°C на протяжении 30 минут. Затем раствор фильтровали через дикалит и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/0 до 80/20 и дополнительно растирали с диэтиловым эфиром с получением соединения **152** (37 мг) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3 H) 1,15-1,39 (m, 1 H) 1,83 (br dd, J=14,0, 7,2 Гц, 1 H) 2,39-2,45 (m, 1 H) 2,42 (s, 2 H) 2,73-2,84 (m, 1 H) 2,88-2,98 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,56-3,65 (m, 1 H) 7,07 (d, J=9,5 Гц, 1 H) 7,35-7,46 (m, 2 H) 7,79-7,91 (m, 1 H) 10,46 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 382 $(M-H)^-$ Точная масса: 383,1.

Соединение **153**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-пиримидин-2-ил-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **153** (205 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **125**, с применением 2-амино-2-пиримидин-2-илпропан-1-ола вместо гидрохлорида 2-амино-2-фенилпропан-1-ола. Синтезировали 2-амино-2-пиримидин-2-илпропан-1-ол, как описано для 2-амино-2-пиразин-2-илпропан-1-ола, с применением 2-ацетилпиримидина вместо ацетилпиразина. После нагревания 3 часа достигали замыкания кольца и соединение **153** кристаллизовали из ACN. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 5,07-5,20 (m, 2 H), 7,36-7,43 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 2 H), 7,80-7,87 (m, 1 H), 8,30-8,36 (m, 1 H), 8,86 (d, J=4,9 Гц, 2 H), 9,38 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1. Рацемическую смесь разделяли на ее

энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **153a** (75 мг); Способ D; Rt: 1,93 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1, Т.ПЛ.: 228,3 °C, и **153b** (73 мг); Способ D; Rt: 1,94 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1; Т.ПЛ.: 228,6 °C. Способ R; Rt: **153a**: 4,67 минуты, **153b**: 5,97 минуты.

Синтез (2R)-2-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ола.

Раствор Z-L-аланина (5 г, 22,4 ммоль) и диметилацеталь бензальдегида (5,11 г, 33,6 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли эфират трифторида бора (23,5 мл, 1,15 г/мл, 190 ммоль) при поддержании температуры ниже -70°C. После добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до -15°C и продолжали перемешивание в течение выходных при данной температуре. Реакционную смесь гасили в охлажденном $NaHCO_3$ (насыщ., водн., 100 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой удаляли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до гептана:EtOAc 1:1 с получением бензил-(2S,4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилоксазолидин-3-карбоксилата (6,2 г) в виде масла, которое затвердевало при отстаивании. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 (d, *J*=7,0 Гц, 3 H), 4,56 (q, *J*=6,9 Гц, 1 H), 5,10 (brs, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 7,31 (brs, 4 H), 7,40-7,50 (m, 6 H).

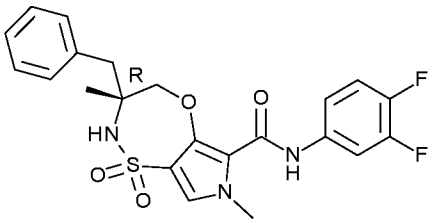
Раствор бензил-(2S,4S)-4-метил-5-оксо-2-фенилоксазолидин-3-карбоксилата (1,5 г, 4,82 ммоль) и бензилбромида (572 мкл, 1,44 г/мл, 4,82 ммоль) добавляли по каплям к раствору бис(триметилсилил)амида лития (5,78 мл, 1 M в THF, 5,78 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 10 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением бензил-(2S,4R)-4-бензил-4-метил-5-оксо-2-фенилоксазолидин-3-карбоксилата (1,01 г). Способ D; Rt: 2,38 минуты. масса/заряд: 402 $(M+H)^+$ Точная масса: 401,1.

Добавляли LiOH (121 мг, 5,03 ммоль), растворенный в воде (1 мл), к раствору бензил-(2S,4R)-4-бензил-4-метил-5-оксо-2-фенилоксазолидин-3-карбоксилата (1,01 г, 2,52 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли HCl (водн., 1 M, 5 мл) и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-(2R)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-метил-3-фенилпропаноата (691 мг). Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 328 $(M+H)^+$ Точная масса: 327,2.

Метил-(2R)-2-(бензилоксикарбониламино)-2-метил-3-фенилпропаноат (560 мг, 1,71 ммоль) растворяли в THF (10 мл). Добавляли алюмогидрид лития (5,13 мл, 1 M в THF, 5,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Добавляли THF (100 мл) и затем добавляли тартрат калия-натрия тетрагидрат (2,17 г, 7,7 ммоль), растворенный в воде (3 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли Na_2SO_4 и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Осадок удаляли посредством фильтрации и фильтрат выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением бензил-N-[(1R)-1-бензил-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (186 мг).

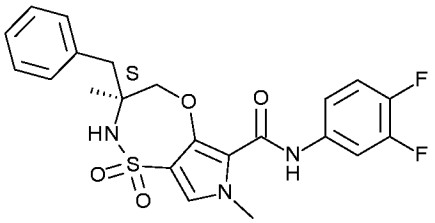
Бензил-*N*-[(1R)-1-бензил-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамат (186 мг, 0,62 ммоль) и Pd/C (10%) (33 мг, 0,031 ммоль) вносили в MeOH (40 мл) и помещали в атмосферу водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением (2R)-2-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ола, который применяли как таковой.

<u>Соединение **154**: (3R)-3-бензил-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид</u>



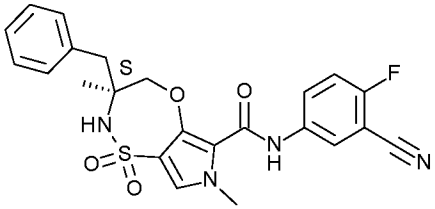
Соединение **154** (111 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **133**, с применением (2R)-2-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ола вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,80 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 3,00 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,57 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 7,24-7,38 (m, 5 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,57-7,80 (m, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,19 минуты. масса/заряд: 460 $(M-H)^-$ Точная масса: 461,1.

Соединение **155**: (3S)-3-бензил-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **155** (92 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **133**, с применением (2S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ола вместо 2-амино-2-метил-1-пропанола. Синтезировали (2S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ол, как описано для (2S)-2-амино-2-метил-3-фенилпропан-1-ола, с применением Z-D-аланина вместо Z-L-аланина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,80 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 3,00 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,25-7,36 (m, 5 H), 7,40-7,46 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,71-7,89 (m, 2 H), 9,40 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,19 минуты. масса/заряд: 460 $(M-H)^-$ Точная масса: 461,1.

Соединение **156**: (3S)-3-бензил-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **156** (41 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **155**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 2,79 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,01 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,59 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 7,24-7,36 (m, 5 H), 7,49 (s, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,49 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 467 $(M-H)^-$ Точная масса: 468,1.

Синтез (S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-диона.

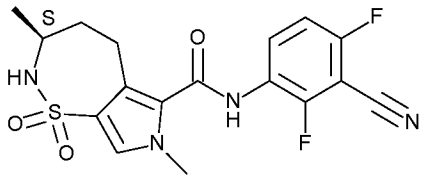
Добавляли по каплям DIBAL (11 мл, 1 M в гептане, 11 ммоль) к безводному раствору метил-(2S)-2-(бензилоксикарбониламино)пропаноата (2,50 г, 10,5 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C. После добавления раствор осторожно гасили с помощью NaF (водн., насыщ.) при -78°C. Полученную в результате смесь перемешивали, при этом обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Добавляли большее количество воды и реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×25 мл). Объединенные экстракты выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением бензил-N-[(1S)-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (1,13 г) в виде масла.

Суспендировали бромид метилтрифенилфосфония (3,11 г, 8,69 ммоль) в толуоле (50 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (8,2 мл, 1 M в толуоле, 8,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем охлаждали до -78°C и добавляли раствор бензил-N-[(1S)-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (1,13 г, 5,43 ммоль) в толуоле (5 мл). Обеспечивали нагревание раствора до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин., затем гасили с помощью насыщ. NH_4Cl (водн., насыщ.) (20 мл). Слои разделяли и водный слой промывали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с

получением бензил-N-[(1S)-1-метилаллил]карбамата (230 мг) в виде масла, которое затвердевало при отстаивании.

Бензил-N-[(1S)-1-метилаллил]карбамат (100 мг, 0,49 ммоль) растворяли в HCl (37% в H2O, 3 мл) и нагревали в течение 30 минут при 100°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в THF (5 мл). Добавляли основание Хунига (0,84 мл, 0,75 г/мл, 4,9 ммоль) и 1,3-изобензофурандион (79 мг, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение выходных. Добавляли основание Хунига (0,84 мл, 0,75 г/мл, 4,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 часов. Образованный в данной реакционной смеси (S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-дион оказался идентичным (*S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-диону, описанному в синтезе соединения **29**. Способ Q; Rt: (*R)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-дион: 1,65 мин., (*S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-дион и (S)-2-(1-метилаллил)изоиндолин-1,3-дион: 1,89 мин.

Соединение **157**: (3S)-*N*-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



К метил-3-бром-1-метилпиррол-2-карбоксилату (10,0 г, 45,9 ммоль) и 2-[(1S)-1-метилаллил]изоиндолин-1,3-диону (10,2 г, 50,5 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли TEA (12,7 мл, 0,73 г/мл, 91,7 ммоль) и перемешивали и продували азотом в течение 5 минут. Затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (1,17 г, 2,29 ммоль) и смесь перемешивали и нагревали на масляной бане при 110°C в течение 90 минут. Полученную в результате смесь фильтровали через слой дикалита, ополаскивали с помощью EtOAc (300 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением метил-3-[(E,3S)-3-(1,3-

диоксоизоиндолин-2-ил)бут-1-енил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (15,1 г) в виде желтого масла.

Колбу для гидрирования продували азотом и затем загружали Pd/C (10%) (2,37 г, 2,22 ммоль). К нему добавляли в атмосфере азота метил-3-[(E,3S)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бут-1-енил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (15,4 г, 44,5 ммоль) в THF (200 мл). Затем полученную в результате суспензию перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь фильтровали через слой дикалита в постоянном токе азота и данный слой ополаскивали с помощью THF (250 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-[(3S)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (15,0 г).

Метил-3-[(3S)-3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)бутил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (15,0 г, 44,1 ммоль) растворяли в н-бутаноле (150 мл). Добавляли этилендиамин (118 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и затем нагревали при 90°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 10% $MeOH/NH_3$ в DCM. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-[(3S)-3-аминобутил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (9,1 г) в виде масла. Способ B; Rt: 0,52 минуты. масса/заряд: 211 $(M+H)^+$ Точная масса: 210,1.

Хлорсульфоновую кислоту (55 мл, 1,75 г/мл, 832 ммоль) перемешивали и охлаждали на ледяной ацетоновой бане. Поддерживали слабый ток азота. К данной смеси добавляли по каплям метил-3-[(3S)-3-аминобутил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (3,50 г, 16,6 ммоль) в DCM (65 мл). После добавления полученную в результате смесь добавляли по каплям к охлажденному льдом и перемешиваемому раствору Na_2CO_3 (176 г) в ледяной воде (1 л). После добавления слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×500 мл). Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиентного

элюирования (гептан/iPrOH от 100:0 до 20:80) с получением метил-(3S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (1,95 г) в виде прозрачного масла. Способ B; Rt: 0,73 минуты. масса/заряд: 271 $(M-H)^-$ Точная масса: 272,1.

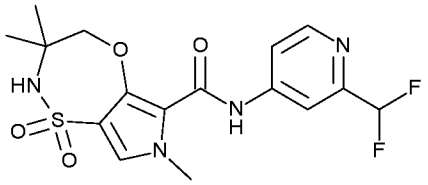
Метил-(3S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (200 мг, 0,73 ммоль) и 3-амино-2,6-дифторбензонитрил (0,16 г, 0,88 ммоль) в сухом THF (5 мл) обрабатывали бис(триметилсилил)амидом лития (2,2 мл, 1 M в THF, 2,2 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Затем добавляли 5 мл солевого раствора и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с применением EtOAc (2×30 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN).

Необходимые фракции концентрировали при пониженном давлении, выпаривали совместно с метанолом (2×25 мл) и высушивали в вакуумной печи при 55°C в течение 18 часов с получением соединения **157** (7,6 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, *J*=6,82 Гц, 3 H) 1,31-1,45 (m, 1 H) 1,81-1,91 (m, 1 H) 2,77-2,89 (m, 1 H) 3,07-3,18 (m, 1 H) 3,58-3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,03 (d, *J*=9,68 Гц, 1 H) 7,40-7,51 (m, 2 H) 8,06 (td, *J*=8,97, 6,05 Гц, 1 H) 10,31 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 393 $(M-H)^-$ Точная масса: 394,1, Т.ПЛ.: 247,5 °C.

Метил-(3S)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (140 мг, 0,51 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрил (77 мг, 0,57 ммоль) в THF (8 мл) обрабатывали с помощью LiHMDS (1 мл, 1 M в THF, 1 ммоль) и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре.

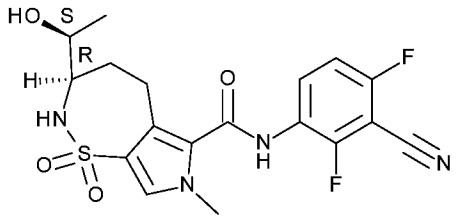
Полученную в результате смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 5 мл). Затем добавляли солевой раствор (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные экстракты концентрировали *in vacuo* и полученное неочищенное вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0). Необходимые фракции концентрировали *in vacuo* и полученный остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением (3S)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамида (41 мг), идентичного соединению **56**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,60 Гц, 3 H) 1,28-1,42 (m, 1 H) 1,77-1,92 (m, 1 H) 2,77-2,90 (m, 1 H) 2,92-3,04 (m, 1 H) 3,56-3,66 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 7,02 (d, J=9,68 Гц, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,54 (t, J=9,13 Гц, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,19, 4,90, 2,86 Гц, 1 H) 8,19 (dd, J=5,72, 2,64 Гц, 1 H) 10,59 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 375 $(M-H)^-$ Точная масса: 376,1.

Соединение **158**: *N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3,3,7-триметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



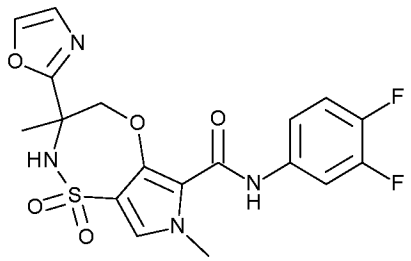
Соединение **158** (610 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **133**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 6,91 (t, J=55,0 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,77-7,81 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,03 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,54 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,69 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,82 минуты. масса/заряд: 399 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,1, Т.ПЛ.: 229,9 °C.

Соединение **159**: (3R)-*N*-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **159** (7 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **88**, с применением 3-амино-2,6-дифторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,25-1,37 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,71-2,79 (m, 1 H), 3,15-3,24 (m, 2 H), 3,42-3,53 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,68 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,91 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,43-7,49 (m, 2 H), 8,06 (td, J=8,9, 6,2 Гц, 1 H), 10,31 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,71 минуты. масса/заряд: 423 $(M-H)^-$ Точная масса: 424,1.

Соединение **160**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-оксазол-2-ил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **160** (240 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **153**, с применением 1-(оксазол-2-ил)этанона вместо 2-ацетилпиримидина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,88 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 5,11 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 7,18 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 7,38-7,50 (m, 3 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,4 Гц, 1 H), 8,13 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 439 $(M+H)^+$ Точная масса: 438,1. Рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel OD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4

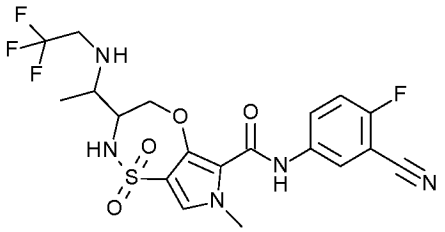
$iPrNH_2$) с получением соединения **160a** (88 мг); Т.ПЛ.: 239,5 °C, и **160b** (80 мг); Т.ПЛ.: 240,2 °C. Способ Y; Rt: **160a**: 3,43 минуты, **160b**: 3,73 минуты.

Синтез 2-амино-3-(2,2,2-трифторэтиламино)бутан-1-ола.

Растворяли трет-бутил-4-ацетил-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (3,0 г, 12 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин (1,47 мл, 1,24 г/мл, 18,5 ммоль) в DCM (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (3,40 г, 16,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (40 мл) и гасили с помощью Na_2CO_3 (водн., насыщ., 60 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное масло очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением трет-бутил-2,2-диметил-4-[1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]оксазолидин-3-карбоксилата (4,2 г) в виде прозрачного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ ppm 1,04 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,35-1,57 (m, 15 H), 3,00-4,21 (m, 6 H).

Растворяли трет-бутил-2,2-диметил-4-[1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]оксазолидин-3-карбоксилат (3,73 г, 11,43 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и добавляли HCl (17 мл, 4 M в 1,4-диоксане, 68,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 часов растворители удаляли с получением неочищенного гидрохлорида 2-амино-3-(2,2,2-трифторэтиламино)бутан-1-ола, который применяли как таковой на следующей стадии.

Соединение **161**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



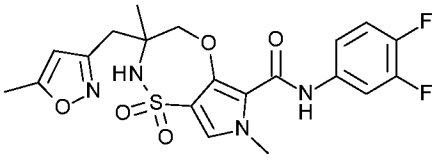
Смесь гидрохлорида 2-амино-3-(2,2,2-трифторэтиламино)бутан-1-ола (2,13 г, 11,4 ммоль) и основания Хунига (12,4 мл, 0,75 г/мл, 72,2 ммоль) в сухом DCM (75 мл) перемешивали в течение 15 мин. с получением прозрачного желтого раствора. Затем добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (3,08 г, 11,43 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 75 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением этил-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (4,55 г) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,84-0,97 (m, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Гц, 3 H), 1,85-2,10 (m, 1 H), 2,76-2,91 (m, 1 H), 2,99-3,52 (m, 5 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (q, J=7,0 Гц, 2 H), 4,54-4,77 (m, 1 H), 7,44 (brs, 1 H), 7,51-7,60 (m, 1 H); Способ D; Rt: 1,64 минуты. масса/заряд: 418 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1.

К раствору этил-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,00 г, 2,38 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрила (389 мг, 2,86 ммоль) в сухом THF (25 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М в THF) [4039-32-1] #JNJ-70824# (12 мл, 1 М в THF, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем добавляли NH_4Cl (водн., насыщ., 30 мл) с последующим добавлением EtOAc (30 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (818 мг).

Растворяли *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-2-(2,2,2-трифторэтиламино)пропил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (818 мг, 1,61 ммоль) и фторид цезия (976 мг, 6,42 ммоль) в сухом DMF (12 мл) и нагревали при 110°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили холодной водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои выпаривали и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением желтой пены. 4 изомера разделяли посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AS 20 мкОм 500 гр., подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **161a** (89 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 2,30-2,43 (m, 1 H), 2,71-2,84 (m, 1 H), 3,12-3,41 (m, 2 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=12,8, 1,9 Гц, 1 H), 7,44-7,56 (m, 2 H), 7,60 (brs, 1 H), 8,00 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 9,55 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,92 минуты. масса/заряд: 488 $(M-H)^-$ Точная масса: 489,1, соединение **161b** (70 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) ppm 1,08 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,70-2,85 (m, 1 H), 3,13-3,41 (m, 2 H), 3,53-3,64 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,84 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 1 H), 7,47-7,57 (m, 2 H), 7,62 (brs, 1 H), 8,00 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 9,55 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,92 минуты. масса/заряд: 488 $(M-H)^-$ Точная масса: 489,1, соединение **161c** (15 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 2,35 (q, J=7,4 Гц, 1 H), 2,88-3,02 (m, 1 H), 3,12-3,44 (m, 2 H), 3,62-3,72 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,72 (dd, J=12,8, 1,3 Гц, 1 H), 7,42-7,56 (m, 2 H), 7,59 (brs, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 9,56 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,93 минуты. масса/заряд: 488 $(M-H)^-$ Точная масса: 489,1 и соединение **161d** (18 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 2,35 (q, J=7,3 Гц, 1 H), 2,89-3,03 (m, 1 H), 3,13-3,45 (m, 2 H), 3,63-3,73 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,0 Гц, 1 H), 4,72 (dd, J=13,1, 1,2 Гц, 1 H), 7,43-7,56

(m, 2 H), 7,60 (brs, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,7 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 9,56 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,93 минуты. масса/заряд: 488 $(M-H)^-$ Точная масса: 489,1. Способ AA; Rt: **161a**: 3,69 минуты, **161b**: 3,61 минуты, **161c**: 3,75 минуты, **161d**: 4,02 минуты.

Соединение **162**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Тонко измельчали гидрохлорид DL-аланинметилового сложного эфира (12,8 г, 91,7 ммоль) и добавляли к DCM (250 мл). Добавляли бензофенонимин (14,4 г, 1,62 г/мл, 79,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали и фильтрат промывали водой. Органический слой отделяли и концентрировали in vacuo. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением метил-2-(бензгидрилиденамино)пропаноата (15,7 г) в виде прозрачного масла.

Добавляли трет-бутоксид калия (3,74 г, 33,3 ммоль) к охлажденному (-10°C) раствору метил-2-(бензгидрилиденамино)пропаноата (7,42 г, 27,8 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола (3,77 г, 27,8 ммоль) в NMP (20 мл). Реакционную смесь перемешивали 1 час, и добавляли HCl (67 мл, 1 M в H_2O, 67 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (3×100 мл). Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-2-(бензгидрилиденамино)-2-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пропаноата (4,44 г) в виде масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,37-2,41 (m, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 3,69-3,79 (m, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 8,78 (brs, 3 H).

Метил-2-(бензгидрилиденамино)-2-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пропаноат (4,44 г, 18,9 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл), охлажденном на ледяной бане (-10°C). Добавляли борогидрид натрия (2,15 г, 56,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Наблюдалось неполное превращение. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток повторно распределяли в THF (100 мл), и добавляли по каплям алюмогидрид лития (18,9 мл, 1 M в THF, 18,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли сульфат натрия декагидрат (27,4 г, 85,1 ммоль) с последующим добавлением Na_2SO_4. Реакционную смесь фильтровали, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до DCM:MeOH/NH_3 9:1 с получением 2-амино-2-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пропан-1-ола (1,41 г) в виде прозрачного масла. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH и летучие вещества удаляли из фильтрата. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до DCM:MeOH/NH_3 9:1 с получением второй порции 2-амино-2-метил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)пропан-1-ола (455 мг) в виде светло-желтого масла.

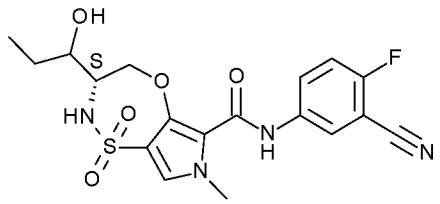
Обе фракции (1,44 г и 455 мг, 11,1 ммоль), этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (2,74 г, 10,2 ммоль) и основание Хунига (4,37 мл, 0,75 г/мл, 25,4 ммоль) растворяли в ACN (25 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением этил-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-1-метил-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (2,42 г) в виде желтого масла, которое затвердевало в течение ночи.

Этил-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-1-метил-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (484 мг, 1,20 ммоль) и 3,4-дифторанилин (0,12 мл, 1,29 г/мл, 1,2 ммоль) вносили в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (6 мл, 1 M в THF, 6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь

гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 10 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл), объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-1-метил-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (175 мг).

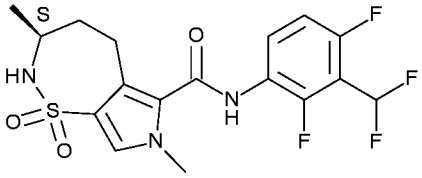
Вносили *N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-4-[[1-(гидроксиметил)-1-метил-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (175 мг, 0,36 ммоль) и фторид цезия (219 мг, 1,44 ммоль) в DMF (3 мл) и нагревали в трубке для обработки под действием микроволнового излучения при 110°C на протяжении 2 часов. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж и использовали градиент от гептана до EtOAc с получением соединения **162**. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **162a** (32 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,38-2,41 (m, 3 H), 2,87 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,60 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 7,40-7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,81-7,93 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 465 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,1 и соединение **162b** (33 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,37-2,41 (m, 3 H), 2,87 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,60 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,80-7,93 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 465 $(M-H)^-$ Точная масса: 466,1, в виде белых порошков после кристаллизации из смеси EtOAc:DIPE. Способ V; Rt: **162a**: 3,82 минуты, **162b**: 4,21 минуты.

Соединение **163**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(1-гидроксипропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **163** (132 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **142**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **163a** (41 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3 H), 1,44 (dquin, J=14,2, 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Гц, 1 H), 1,65-1,78 (m, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,44-3,57 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,6, 8,8 Гц, 1 H), 4,93 (dd, J=12,8, 2,0 Гц, 1 H), 4,99 (d, J=6,2 Гц, 1 H), 7,45-7,56 (m, 2 H), 7,62 (brd, J=8,6 Гц, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 9,51 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,69 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1, и **163b** (21 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3 H), 1,29-1,43 (m, 1 H), 1,50-1,63 (m, 1 H), 3,55-3,64 (m, 1 H), 3,67-3,76 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,1 Гц, 1 H), 4,74 (dd, J=13,1, 0,5 Гц, 1 H), 4,88 (brd, J=5,3 Гц, 1 H), 7,35 (brs, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 8,05 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,8 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,7 Гц, 1 H), 9,54 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,70 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1; Т.ПЛ.: 247,0 °C. Способ R; Rt: **163a**: 4,44 минуты, **163b**: 4,60 минуты.

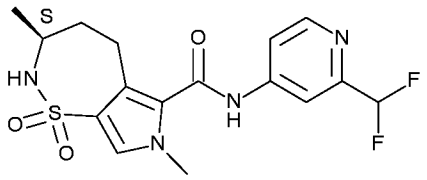
<u>Соединение **164**: (3S)-*N*-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид</u>



Соединение **164** (87 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с применением 3-(дифторметил)-2,4-

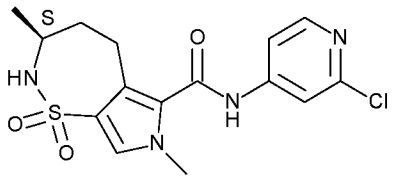
дифторанилина вместо 3-амино-2,6-дифторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,29-1,52 (m, 1 H) 1,79-1,99 (m, 1 H) 2,74-2,93 (m, 1 H) 3,12 (br dd, J=15,07, 6,05 Гц, 1 H) 3,55-3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,02 (brd, J=9,02 Гц, 1 H) 7,17-7,56 (m, 3 H) 7,77-7,99 (m, 1 H) 10,13 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,89 минуты. масса/заряд: 418 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1, Т.ПЛ.: 227,7 °C.

Соединение **165**: (3S)-*N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **165** (84 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3-амино-2,6-дифторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,82 Гц, 3 H) 1,29-1,44 (m, 1 H) 1,79-1,93 (m, 1 H) 2,78-2,91 (m, 1 H) 2,92-3,03 (m, 1 H) 3,56-3,68 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 6,73-7,12 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,75 (dd, *J*=5,50, 1,76 Гц, 1 H) 8,03 (d, *J*=1,76 Гц, 1 H) 8,56 (d, *J*=5,50 Гц, 1 H) 10,84 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,74 минуты. масса/заряд: 385 $(M-H)^-$ Точная масса: 384,1.

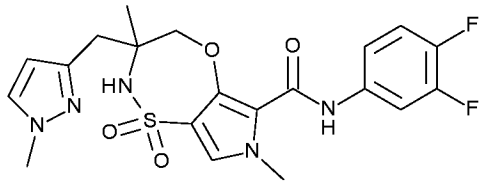
Соединение **166**: (3S)-*N*-(2-хлор-4-пиридил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **166** (107 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **157**, с применением 2-хлорпиридин-4-амина вместо 3-амино-2,6-дифторбензонитрила. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,82 Гц, 3 H) 1,27-1,47 (m, 1 H) 1,79-1,91 (m, 1 H) 2,78-2,90 (m, 1 H) 2,91-3,04 (m, 1 H) 3,55-3,67 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 7,04 (d, J=9,46 Гц, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,58 (dd,

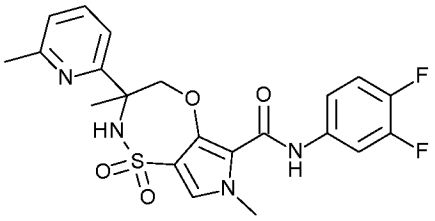
J=5,72, 1,76 Гц, 1 H) 7,80 (d, J=1,76 Гц, 1 H) 8,29 (d, J=5,50 Гц, 1 H) 10,81 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,76 минуты. масса/заряд: 367 $(M-H)^-$ Точная масса: 368,1.

Соединение **167**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



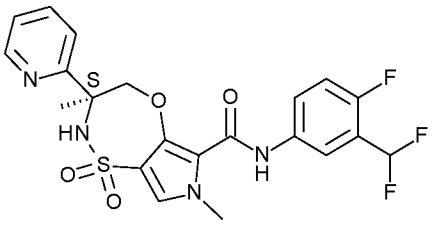
Соединение **167** (435 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением гидрохлорида 3-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразола вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. Рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, MeOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **167a** (154,1 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 2,98 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,53 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,14 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1, и **167b** (151,4 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 2,98 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,53 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,14 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,81-7,87 (m, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,99 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1. Способ V; Rt: **167a**: 3,93 минуты, **167b**: 4,50 минуты.

Соединение **168**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-(6-метил-2-пиридил)-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



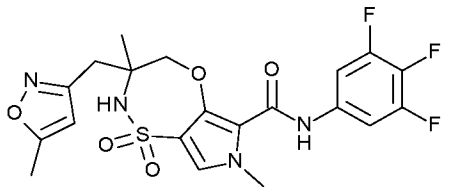
Соединение **168** (118 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **153**, с применением 2-ацетил-6-метилпиридина вместо 2-ацетилпиримидина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,54-1,59 (m, 3 H), 2,44-2,47 (m, 3 H), 3,79-3,84 (m, 3 H), 4,97 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 5,21 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 7,16 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7,37-7,51 (m, 3 H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Гц, 1 H), 7,89 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,26 минуты. масса/заряд: 463 $(M+H)^+$ Точная масса: 462,1. Рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **168a** (37 мг); Т.ПЛ.: 221,9 °C, и **168b** (35 мг); Т.ПЛ.: 221,5 °C. Способ T; Rt: **168a**: 3,67 минуты, **168b**: 4,66 минуты.

Соединение **169**: (3S)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(2-пиридил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



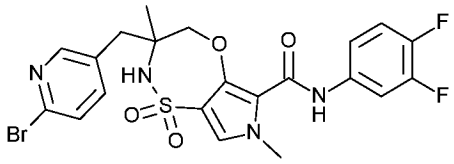
Соединение **169** (131 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **127**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,55-1,62 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,99 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 5,20 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 7,04-7,41 (m, 3 H), 7,47 (s, 1 H), 7,79-7,89 (m, 3 H), 8,05 (dd, J=6,3, 2,6 Гц, 1 H), 8,48-8,52 (m, 2 H), 9,44 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 479 $(M-H)^-$ Точная масса: 480,1; Т.ПЛ.: 208,8 °C.

Соединение **170**: 3,7-диметил-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **170** (102 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, подвижная фаза: CO_2, iPrOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **170a** (18 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,43 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,61 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62-7,75 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 483 $(M-H)^-$ Точная масса: 484,1 и соединение **170b** (29 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,17-1,27 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,05 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,61 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,62-7,70 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 483 $(M-H)^-$ Точная масса: 484,1. Способ X; Rt: **170a**: 4,81 минуты, **170b**: 5,12 минуты.

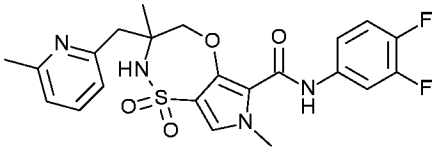
Соединение **171**: 3-[(6-бром-3-пиридил)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **171** (102 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 2-бром-5-(бромметил)пиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)

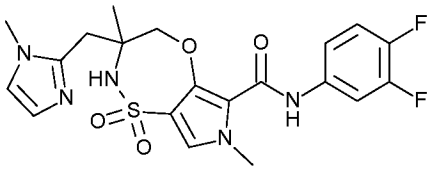
δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,72 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,64 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,38-7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,63-7,67 (m, 1 H), 7,67-7,73 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80-7,88 (m, 1 H), 8,31 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,11 минуты. масса/заряд: 539 $(M-H)^-$ Точная масса: 540,0, Т.ПЛ.: 259,2 °C.

Соединение **172**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-[(6-метил-2-пиридил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **172** (196 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 2-(бромметил)-6-метилпиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,99-3,11 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,12 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,20 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,62 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 7,79-7,86 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 475 $(M-H)^-$ Точная масса: 476,1, Т.ПЛ.: 206,0 °C. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, iPrOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **172a** (65 мг) и соединения **172b** (36 мг). Способ W; Rt: **172a**: 4,20 минуты, **172b**: 4,40 минуты.

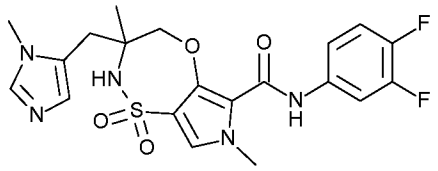
Соединение **173**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **173** (109 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 2-хлорметил-1-метил-1H-

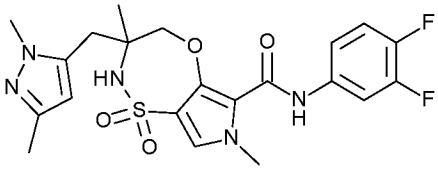
имидазола вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,29-1,36 (m, 3 H), 2,96-3,10 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,75-3,83 (m, 3 H), 4,51-4,66 (m, 2 H), 6,82 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,06 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,38-7,46 (m, 3 H), 7,79-7,87 (m, 1 H), 8,07 (brs, 1 H), 9,37 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1, Т.ПЛ.: 297,1 °C.

Соединение **174**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-[(3-метилимидазол-4-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **174** (109 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 5-хлорметил-1-метил-1H-имидазола вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03-1,24 (m, 3 H), 2,83 (d, J=15,0 Гц, 1 H), 2,97 (d, J=15,0 Гц, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,38 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 4,65 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,79-7,91 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,87 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1, Т.ПЛ.: 265,5 °C.

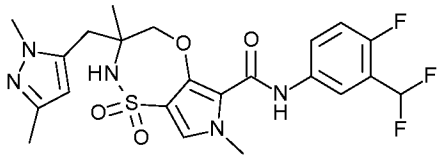
Соединение **175**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-[(2,5-диметилпиразол-3-ил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **175** (182 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 5-(хлорметил)-1,3-диметил-1H-пиразола вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,85 (d, J=14,5 Гц, 1 H), 3,01 (d, J=14,7 Гц, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H),

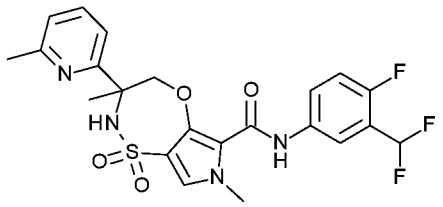
4,38 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,65 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,38-7,48 (m, 3 H), 7,81-7,92 (m, 2 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 478 $(M-H)^-$ Точная масса: 479,1. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **175a** (74 мг) и соединения **175b** (63 мг). Способ R; Rt: **172a**: 3,88 минуты, **172b**: 5,31 минуты.

Соединение **176**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-[(2,5-диметилпиразол-3-ил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



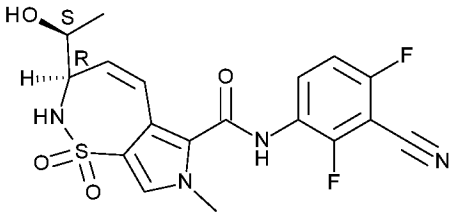
Соединение **176** получали подобно тому, как описано для соединения **175**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,94 (dd, J=55,6, 14,6 Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,38 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,63 (d, J=13,6 Гц, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 7,23 (t, J=54,8 Гц, 1 H), 7,32-7,42 (m, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,76-7,84 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,97-8,03 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,98 минуты. масса/заряд: 510 $(M-H)^-$ Точная масса: 511,2. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **176a** (97 мг) и соединения **176b** (83 мг). Способ R; Rt: **176a**: 3,61 минуты, **176b**: 5,13 минуты.

Соединение **177**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3,7-диметил-3-(6-метил-2-пиридил)-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



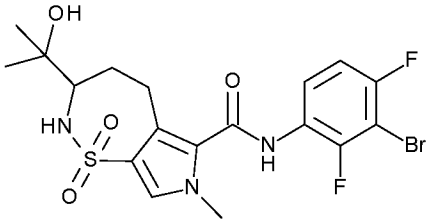
Соединение **177** (273 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **168**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,52-1,62 (m, 3 H), 2,44-2,48 (m, 3 H), 3,78-3,86 (m, 3 H), 4,97 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 5,20 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 7,04-7,42 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 7,75 (br t, J=7,7 Гц, 1 H), 7,79-7,87 (m, 1 H), 8,05 (dd, J=6,4, 2,7 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 9,41-9,47 (m, 1 H); Способ B; Rt: 1,15 минуты. масса/заряд: 493 $(M-H)^-$ Точная масса: 494,1; Т.ПЛ.: 210,2 °C. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **177a** (66 мг) и соединения **177b** (86 мг). Способ T; Rt: **177a**: 3,09 минуты, **177b**: 3,88 минуты.

Соединение **178**: (3R)-*N*-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



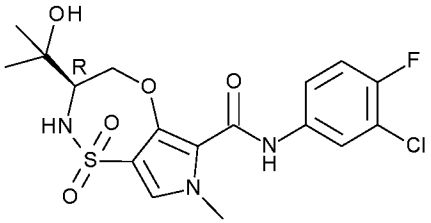
Соединение **178** (26 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 3-амино-2,6-дифторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,64-3,78 (m, 4 H), 3,82 (ddt, J=10,1, 7,4, 2,7, 2,7 Гц, 1 H), 4,98 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 5,98 (dd, J=12,5, 2,9 Гц, 1 H), 6,70 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 7,41 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,47 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,06 (td, J=8,9, 6,2 Гц, 1 H), 10,59 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,73 минуты. масса/заряд: 421 $(M-H)^-$ Точная масса: 422,1.

Соединение **179**: *N*-(3-бром-2,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



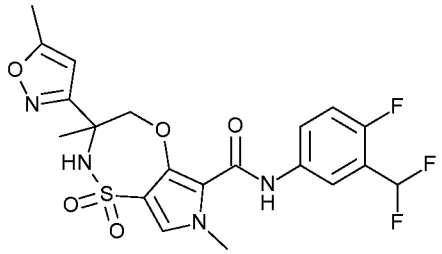
Соединение **179** (274 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **113**, с применением 3-бром-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,37 (q, J=11,7 Гц, 1 H), 2,18 (br dd, J=14,2, 7,2 Гц, 1 H), 2,67-2,78 (m, 1 H), 3,16-3,30 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 6,85 (brd, J=10,3 Гц, 1 H), 7,31 (td, J=8,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,70 (td, J=8,7, 5,9 Гц, 1 H), 10,15 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 490 $(M-H)^-$ Точная масса: 491,0, Т.ПЛ.: 236,8 °C.

Соединение **180**: (3R)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



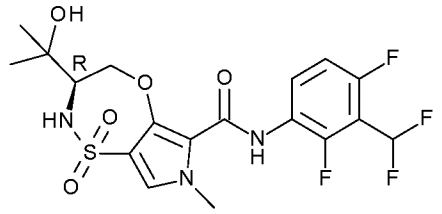
Соединение **180** (289 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,55 (br t, J=8,5 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 8,9 Гц, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,96 (d, J=12,4 Гц, 1 H), 7,38 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,45-7,57 (m, 2 H), 7,65 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,82 минуты. масса/заряд: 430 $(M-H)^-$ Точная масса: 431,1, Т.ПЛ.: 234,1 °C.

Соединение **181**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3,7-диметил-3-(5-метилизоксазол-3-ил)-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **181** (151 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **153**, с применением 1-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона вместо 2-ацетилпиримидина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,60 (s, 3 H), 2,39-2,43 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,83 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 4,99 (d, J=13,3 Гц, 1 H), 6,34 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=54,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J=9,5 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,80-7,85 (m, 1 H), 8,05 (dd, J=6,4, 2,7 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 483 $(M+H)^+$ Точная масса: 484,1. Рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel OD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **181a** (47 мг) и **181b** (48 мг). Способ Y; Rt: **181a**: 3,07 минуты, **181b**: 3,53 минуты.

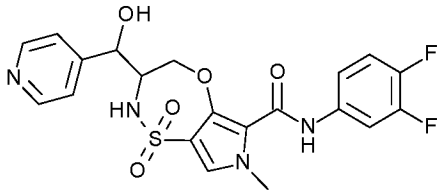
Соединение **182**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **182** (153 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 3-(дифторметил)-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 3,53-3,63 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,5, 8,8 Гц, 1 H), 4,83-5,03 (m, 2 H), 7,15-7,78 (m, 4 H), 8,17-8,34 (m, 1 H), 9,36 (s, 1 H); Способ D; Rt:

1,79 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1, Т.ПЛ.: 182,1 °C.

Соединение **183**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-[гидрокси(4-пиридил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



К охлажденному раствору этил-2-(дибензиламино)ацетата (10 г, 35,3 ммоль) в сухом THF (200 мл) добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (100 мл, 1 M в THF, 100 ммоль) при -70°C. Раствор перемешивали в течение 1 часа. Затем медленно добавляли 4-пиридинкарбоксальдегид (6,6 мл, 1,137 г/мл, 70,6 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 1 часа. Добавляли NH_4Cl-раствор (водн., насыщ., 150 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением этил-2-(дибензиламино)-3-гидрокси-3-(4-пиридил)пропаноата (8,72 г) в виде желтого масла.

К раствору этил-2-(дибензиламино)-3-гидрокси-3-(4-пиридил)пропаноата (1,30 г, 2,56 ммоль) в сухом DCM/пиридине добавляли имидазол (524 мг, 7,69 ммоль) с последующим добавлением TBDMS-Cl (1,16 г, 7,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли большее количество имидазола (524 мг, 7,69 ммоль) и TBDMS-Cl (1,16 г, 7,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли большее количество имидазола (524 мг, 7,69 ммоль) и TBDMS-Cl (1,16 г, 7,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли пиридин (15 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ.) и продукт экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением

желтого масла, его очищали и разделяли на 2 диастереомера посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0% до 50% EtOAc в гептане) с получением диастереомера 1 (744 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ -*d*) δ ppm -0,30 (s, 3 H), -0,02 (s, 3 H), 0,72 (s, 9 H), 1,42 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 3,31 (d, J=14,0 Гц, 2 H), 3,53 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 3,91 (d, J=14,0 Гц, 2 H), 4,20-4,43 (m, 2 H), 4,97 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 6,89-7,02 (m, 6 H), 7,15-7,24 (m, 6 H), 8,48-8,57 (m, 2 H); Способ D; Rt: 3,11 минуты. масса/заряд: 505 $(M+H)^+$ Точная масса: 504,3 и диастереоизомер 2 (40 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, Хлороформ -*d*) δ ppm -0,23 (s, 3 H), 0,03 (s, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 1,32 (t, J=7,1 Гц, 3 H), 3,58 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 3,81 (d, J=14,3 Гц, 2 H), 4,07-4,37 (m, 4 H), 5,30 (d, J=4,5 Гц, 1 H), 7,00-7,09 (m, 6 H), 7,14-7,25 (m, 6 H), 8,45-8,53 (m, 2 H); Способ D; Rt: 3,29 минуты. масса/заряд: 505 $(M+H)^+$ Точная масса: 505,3.

К охлажденному раствору диастереомера 1 (744 мг, 1,46 ммоль) в сухом DCM медленно добавляли DIBAL (3,5 мл, 1 M в гептане, 3,5 ммоль) при -78°C в атмосфере азота и при постоянном перемешивании при этой температуре в течение 4 часов. Добавляли избыток DIBAL (3,5 мл, 1 M в гептане, 3,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (6 мл) с последующим добавлением тартрата калия-натрия (15 мл) при -78°C. Затем охлаждающую баню убирали и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Продукт экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои выпаривали и очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением 3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(дибензиламино)-3-(4-пиридил)пропан-1-ола (611 мг) в виде прозрачного масла. Способ B; Rt: 1,42 минуты. масса/заряд: 463 $(M+H)^+$ Точная масса: 462,3.

Добавляли гидроксид палладия на угле (91 мг, 0,65 ммоль) к раствору 3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-(дибензиламино)-3-(4-пиридил)пропан-1-ола (300 мг, 0,65 ммоль) в дегазированном MeOH (6,5 мл) и полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. Через 18 часов

реакционную смесь фильтровали через слой дикалита (элюент MeOH) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество применяли как таковое на следующей стадии.

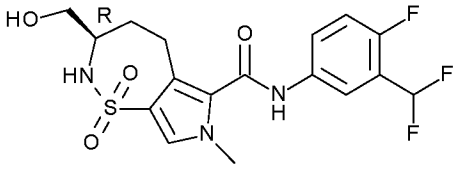
К смеси 2-амино-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-(4-пиридил)пропан-1-ола (162 мг, 0,57 ммоль) и основания Хунига (0,62 мл, 0,75 г/мл, 3,6 ммоль) в сухом DCM (3,9 мл) добавляли этил-4-хлорсульфонил-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилат (0,16 г, 0,57 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 5 мл). Разделяли 2 слоя. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали и неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением этил-4-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(гидроксиметил)-2-(4-пиридил)этил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (120 мг) в виде оранжевого масла.

К раствору этил-4-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(гидроксиметил)-2-(4-пиридил)этил]сульфамоил]-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксилата (120 мг, 0,23 ммоль) и 3,4-дифторанилина (0,035 мл, 1,29 г/мл, 0,35 ммоль) в сухом THF (2,8 мл) медленно добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,4 мл, 1 М в THF, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем ее гасили с помощью NH_4Cl-раствора (водн., насыщ., 10 мл) и добавляли EtOAc (5 мл). Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до EtOAc с получением 4-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(гидроксиметил)-2-(4-пиридил)этил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамида (104 мг) в виде коричневого твердого вещества.

Растворяли 4-[[2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-1-(гидроксиметил)-2-(4-пиридил)этил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-фтор-1-метилпиррол-2-карбоксамид (104 мг, 0,17 ммоль) и фторид цезия (106 мг, 0,70 ммоль) в DMF (2 мл) и

нагревали при 110°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили холодной водой (5 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои выпаривали и неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до DCM:MeOH 9:1 с получением коричневой пены. Вторую очистку осуществляли посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **183** (8 мг) в виде смеси 2 энантиомеров. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,73-3,80 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,17 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,57 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 4,93 (dd, J=12,9, 2,3 Гц, 1 H), 6,10 (brs, 1 H), 7,33-7,51 (m, 5 H), 7,71 (brs, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,53-8,62 (m, 2 H), 9,42 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,62 минуты. масса/заряд: 463 $(M-H)^-$ Точная масса: 464,1.

Соединение **184**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид

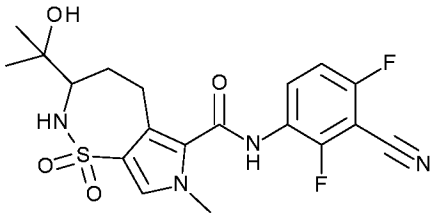


Добавляли по каплям гидрид диизобутилалюминия (1,5 мл, 1 М в гептане, 1,5 ммоль) на протяжении 5 минут к раствору O6-этил-O3-метил-(3R)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-3,6-дикарбоксилата (239 мг, 0,70 ммоль) в 2-MeTHF (25 мл, 0,86 г/мл, 250 ммоль) при -78°C и перемешивали 1 час. Добавляли дополнительное количество гидрида диизобутилалюминия (3 мл, 1 М, 3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 15 минут при -78°C. Обеспечивали достижение реакционной смеси комнатной температуры на водяной бане на протяжении 10 минут и гасили метанолом (10 мл). Реакционную смесь разбавляли с помощью HCl (водн., 1 М, 10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с

применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-(3R)-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (62 мг) в виде белого порошка. Способ D; Rt: 1,31 минуты. масса/заряд: 301 $(M-H)^-$ Точная масса: 302,1.

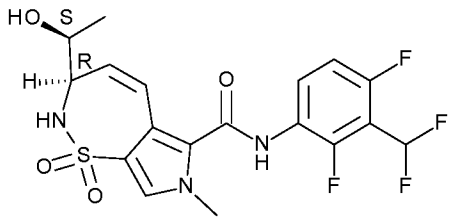
Добавляли бис(триметилсилил)амид лития в THF (1 мл, 1 M в THF, 1 ммоль) к раствору этил-(3R)-3-(гидроксиметил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (62 мг, 0,205 ммоль) и гидрохлорида 3-(дифторметил)-4-фторанилина (51 мг, 0,26 ммоль) в THF (3 мл) и перемешивали 3 часа. Добавляли большее количество гидрохлорида 3-(дифторметил)-4-фторанилина (102 мг, 0,52 ммоль) и бис(триметилсилил)амида лития в THF (2 мл, 1 M в THF, 2 ммоль) и перемешивали 1 час. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.), разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от 10 до 100% EtOAc в гептане и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения 184 (11 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22-1,36 (m, 1 H), 2,02 (br dd, J=14,3, 6,6 Гц, 1 H), 2,75-2,85 (m, 1 H), 2,99-3,09 (m, 1 H), 3,26 (dt, J=10,3, 6,8 Гц, 1 H), 3,38-3,53 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,76 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 6,91 (d, J=9,7 Гц, 1 H), 7,07-7,40 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 8,06 (dd, J=6,2, 2,4 Гц, 1 H), 10,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,50 минуты. масса/заряд: 416 $(M-H)^-$ Точная масса: 417,1.

Соединение **185**: *N*-(3-циано-2,4-дифторфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



В трубку для обработки под действием микроволнового излучения загружали соединение **179** (248 мг, 0,5 ммоль), цианид цинка (41 мг, 0,35 ммоль) и DMF (5 мл). Данный раствор продували азотом в течение 10 минут и добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (37 мг, 0,05 ммоль). Трубку закрывали и осуществляли перемешивание и нагревание под действием микроволнового излучения при 160°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали и продували азотом в течение 10 минут и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (58 мг, 0,05 ммоль). Трубку закрывали и осуществляли перемешивание и нагревание под действием микроволнового излучения при 160°C в течение 50 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой дикалита, ополаскивали 10 мл ацетонитрила и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с применением препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **185** (17 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 1,31-1,42 (m, 1 H), 2,18 (br dd, J=13,5, 6,9 Гц, 1 H), 2,67-2,78 (m, 1 H), 3,15-3,29 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,40 (s, 1 H), 6,85 (d, J=10,6 Гц, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 8,07 (td, J=8,9, 6,1 Гц, 1 H), 10,32 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,76 минуты. масса/заряд: 437 $(M-H)^-$ Точная масса: 438,1.

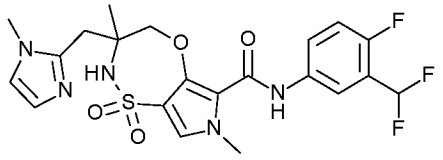
Соединение **186**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **186** (72 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 3-(дифторметил)-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,64-3,74 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,78-3,85 (m, 1 H), 4,98 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 5,98 (dd, J=12,5,

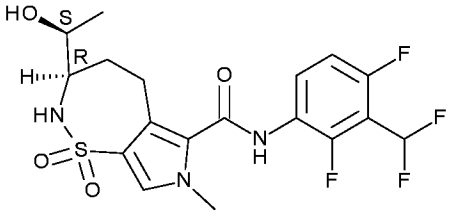
2,6 Гц, 1 H), 6,69 (dd, J=12,7, 2,5 Гц, 1 H), 7,35 (t, J=52,0 Гц, 1 H), 7,29-7,48 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,84-7,91 (m, 1 H), 10,41 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,78 минуты. масса/заряд: 446 $(M-H)^-$ Точная масса: 447,1.

Соединение **187**: *N*-[3-(дифторметил)-4-фторфенил]-3,7-диметил-3-[(1-метилимидазол-2-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **187** (75 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **173**, с применением 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 3,01-3,06 (m, 2 H), 3,64 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,54 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,64 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 6,82 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,05 (d, J=1,1 Гц, 1 H), 7,22 (t, J=54,4 Гц, 1 H), 7,36 (t, J=9,5 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 8,00 (dd, J=6,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,08 (brs, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 496 $(M-H)^-$ Точная масса: 497,1, Т.ПЛ.: 282,8 °C.

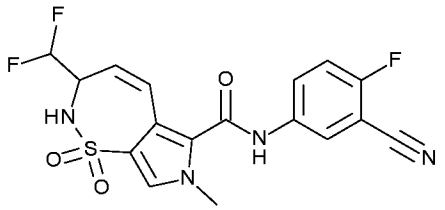
Соединение **188**: (3R)-*N*-[3-(дифторметил)-2,4-дифторфенил]-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **188** (96 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **88**, с применением 3-(дифторметил)-2,4-дифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 1,27-1,38 (m, 1 H), 2,21 (br dd, J=14,0, 6,9 Гц, 1 H), 2,66-2,80 (m, 1 H), 3,16-3,27 (m, 2 H), 3,44-3,52 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,67 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,90 (brd, J=10,1 Гц, 1 H), 7,34 (br t, J=52,2 Гц, 1 H), 7,30 (br t,

J=9,5 Гц, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,85-7,92 (m, 1 H), 10,14 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 448 $(M-H)^-$ Точная масса: 449,1, Т.ПЛ.: 277,1 °C.

Соединение **189**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Смешивали (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамид (21,2 г, 175 ммоль) с 1-этокси-2,2-дифторэтанолом (20,1 г, 159 ммоль). Добавляли этоксид титана(IV) (50 мл, 1,09 г/мл, 238 ммоль) с образованием прозрачного густого раствора, который нагревали до 80°C с обратным холодильником в атмосфере азота на протяжении 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с применением EtOAc (500 мл). Ее выливали в солевой раствор (500 мл) при интенсивном перемешивании. Данную двухфазную смесь фильтровали через слой дикалита, который ополаскивали с помощью EtOAc (500 мл). Слои фильтрата разделяли и органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиентного элюирования (EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением *N*-(1-этокси-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (18,3 г). Способ B; Rt: 0,69 минуты. масса/заряд: 230 $(M+H)^+$ Точная масса: 229,1.

Охлаждали *N*-(1-этокси-2,2-дифторэтил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (18,0 г, 78,5 ммоль) в DCM (300 мл) в токе азота до -50°C. К нему добавляли по каплям бромид винилмагния (118 мл, 1 M, 118 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при поддержании температуры ниже -47°C. После завершения добавления перемешивание продолжали в течение 3 часов, обеспечивали достижение 0°C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.) и разбавляли с помощью EtOAc (500 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc

(2×250 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением *N*-[1-(дифторметил)аллил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,86 г). Способ B; Rt: 0,71 минуты. масса/заряд: 212 $(M+H)^+$ Точная масса: 211,1.

Растворяли *N*-[1-(дифторметил)аллил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (8,86 г, 42,0 ммоль) в MeOH (100 мл) и охлаждали до 0°C. Его обрабатывали с помощью HCl (21 мл, 4 M в диоксане, 84 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали, ополаскивали диэтиловым эфиром (100 мл) и высушивали в вакуумной печи с получением гидрохлорида 1,1-дифторбут-3-ен-2-амина (5,4 г) в виде белого твердого вещества.

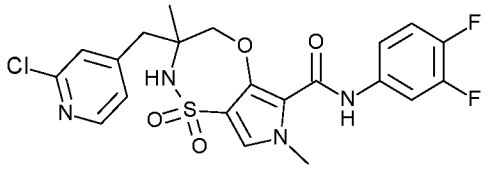
Метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (3,68 г, 11,6 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл). Добавляли гидрохлорид 1,1-дифторбут-3-ен-2-амина (2 г, 13,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Полученную в результате смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением метил-3-бром-4-[1-(дифторметил)аллилсульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1200 мг). Способ B; Rt: 0,84 минуты. масса/заряд: 385 $(M-H)^-$ Точная масса: 386,0.

Метил-3-бром-4-[1-(дифторметил)аллилсульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (200 мг, 0,52 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрил (84 мг, 0,62 ммоль) в сухом THF (5 мл) обрабатывали бис(триметилсилил)амидом лития (1,6 мл, 1 M в THF, 1,6 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час добавляли при комнатной температуре бис(триметилсилил)амид лития (1 мл, 1 M в THF, 1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ., 10 мл) и солевого раствора (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты

высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали на силикагеле (градиентное элюирование: EtOAc:гептан от 0:100 до 100:0) с получением 3-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[1-(дифторметил)аллилсульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамида (210 мг).

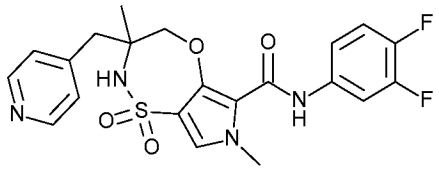
Продували азотом 3-бром-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[1-(дифторметил)аллилсульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксамид (210 мг, 0,43 ммоль) в DMF (1 мл) с TEA (0,12 мл, 0,73 г/мл, 0,85 ммоль) в течение 5 минут. Затем добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (11 мг, 0,021 ммоль) и смесь нагревали в атмосфере азота в запаянной трубке при 90°C в течение 2 часов. Смесь выливали как таковую на пробку из силикагеля и применяли градиент от гептана до EtOAc с получением соединения **189** (86 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3,74 (s, 3 H) 4,38-4,59 (m, 1 H) 5,74 (dd, *J*=12,54, 2,86 Гц, 1 H) 6,07-6,49 (m, 1 H) 6,76 (dd, *J*=12,54, 2,64 Гц, 1 H) 7,56 (t, *J*=9,13 Гц, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,98 (ddd, *J*=9,19, 4,90, 2,64 Гц, 1 H) 8,03-8,34 (m, 2 H) 10,93 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 409 $(M-H)^-$ Точная масса: 410,1.

Соединение **190**: 3-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **190** (90 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 2-хлор-4-(хлорметил)пиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (s, 3 H) 2,65 (d, *J*=12,9 Гц, 1 H) 3,35 (d, *J*=13,2 Гц, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,38 (d, *J*=13,2 Гц, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 4,98 (brd, *J*=13,4 Гц, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,09-7,18 (m, 2 H) 7,26 (d, *J*=1,3 Гц, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,61-7,69 (m, 1 H) 8,39 (d, *J*=5,1 Гц, 1 H) 8,61 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,07 минуты. масса/заряд: 495 $(M-H)^-$ Точная масса: 496,1, Т.ПЛ.: 225,0 °C.

Соединение **191**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(4-пиридилметил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **190** (70 мг, 0,14 ммоль) растворяли в MeOH (25 мл) и добавляли Pd/C (10%) (15 мг, 0,014 ммоль) и реакционную смесь помещали в атмосферу водорода. Через 2 часа раствор фильтровали через дикалит, концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в DCM (30 мл), нейтрализовали с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ.) и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле с применением DCM/MeOH от 100/0 до 90/10 с получением соединения **191** (23 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 2,74 (d, J=13,0 Гц, 1 H) 3,07 (d, J=12,8 Гц, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,40 (d, J=13,2 Гц, 1 H) 4,63 (d, J=13,6 Гц, 1 H) 7,30-7,36 (m, 2 H) 7,40-7,46 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,78 (brs, 1 H) 7,82-7,90 (m, 1 H) 8,51-8,53 (m, 2 H) 9,41 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 461 $(M-H)^-$ Точная масса: 462,1, Т.ПЛ.: 276,0 °C.

Синтез 2-амино-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропан-1-ола.

В трубку объемом 30 мл загружали этил-*N*-(дифенилметилен)глицинат (2,5 г, 9,35 ммоль), 3-бром-1-метил-1h-пиразол (1,51 г, 9,35 ммоль), трехосновный фосфат калия (6 г, 27,7 ммоль) в толуоле (15 мл) и смесь продували с помощью N_2 в течение 5 минут. Добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (526 мг, 1,03 ммоль), и сосуд закупоривали, и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали и фильтровали через дикалит. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-(бензгидрилиденамино)-2-(1-метилпиразол-3-ил)ацетата (1,95 г) в виде бледно-желтого масла.

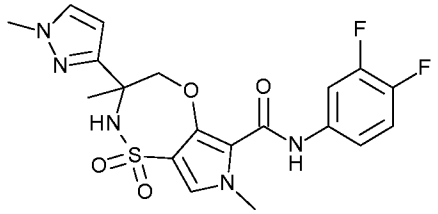
Этил-2-(бензгидрилиденамино)-2-(1-метилпиразол-3-ил)ацетат (1,95 г, 5,61 ммоль) растворяли в DMF (30 мл) в атмосфере N_2. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли порциями NaH (60% взвесь в минеральном масле) (269 мг, 6,74 ммоль). Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 минут. Добавляли по каплям MeI (0,42 мл, 2,28 г/мл, 6,74 ммоль) и смесь перемешивали при 5°C в течение 15 минут и затем обеспечивали повышение температуры до комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой и смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между водой и EtOAc и органический слой отделяли, промывали солевым раствором, высушивали (MgSO4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане. Фракции продукта концентрировали in vacuo с получением этил-2-(бензгидрилиденамино)-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропаноата (1,1 г) в виде желтого масла.

Этил-2-(бензгидрилиденамино)-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропаноат (1,1 г, 3,04 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (20 мл). Добавляли HCl (3,7 мл, 1 M в H_2O, 3,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Органический слой отделяли и водный слой нейтрализовали с помощью $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью 2-MeTHF и органический слой высушивали (MgSO4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% MeOH/NH3 (90/10) в DCM. Фракции продукта концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-амино-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропаноата (382 мг) в виде прозрачного масла. Способ B; Rt: 0,52 минуты. масса/заряд: 198 $(M+H)^+$ Точная масса: 197,1.

Этил-2-амино-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропаноат (382 мг, 1,94 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) в атмосфере N_2. Добавляли борогидрид натрия (147 мг, 3,87 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали in vacuo. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с

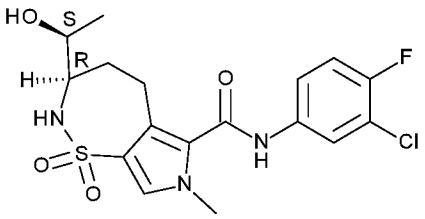
применением градиента от 0 до 100% MeOH/NH3 (90/10) в DCM. Фракции продукта концентрировали in vacuo с получением 2-амино-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропан-1-ола (230 мг) в виде прозрачного масла.

Соединение **192**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-3-(1-метилпиразол-3-ил)-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



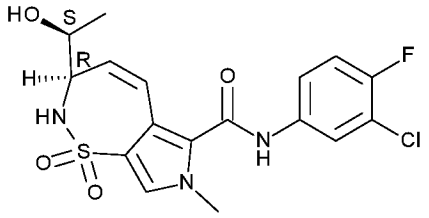
Соединение **192** (223 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **125**, с применением 2-амино-2-(1-метилпиразол-3-ил)пропан-1-ола вместо гидрохлорида 2-амино-2-фенилпропан-1-ола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,81-4,92 (m, 2 H), 6,33 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,36-7,50 (m, 3 H), 7,60 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,2, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 9,33-9,38 (m, 1 H); Способ B; Rt: 1,05 минуты. масса/заряд: 450 $(M-H)^-$ Точная масса: 451,1. Рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Daicel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **192a** (85 мг); Способ D; Rt: 1,85 минуты. масса/заряд: 450 $(M-H)^-$ Точная масса: 451,1, Т.ПЛ.: 208,7 °C, и **192b** (85 мг); Способ D; Rt: 1,86 минуты. масса/заряд: 450 $(M-H)^-$ Точная масса: 451,1; Т.ПЛ.: 209,2 °C. Способ R; Rt: **192a**: 4,17 минуты, **192b**: 4,96 минуты.

Соединение **193**: (3R)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



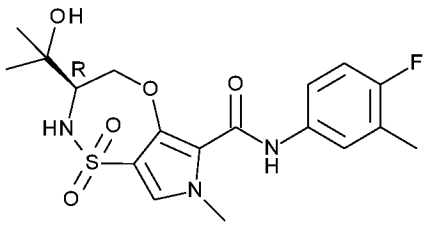
Соединение **193** (101 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **88**, с применением 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,21-1,35 (m, 1 H), 2,19 (br dd, J=14,3, 6,8 Гц, 1 H), 2,70-2,81 (m, 1 H), 3,03 (br dd, J=14,9, 6,5 Гц, 1 H), 3,15-3,26 (m, 1 H), 3,47 (sxt, J=6,3 Гц, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,69 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 6,91 (d, J=10,1 Гц, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,61 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 8,00 (dd, J=6,9, 2,5 Гц, 1 H), 10,46 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1, Т.ПЛ.: 290,8 °C.

Соединение **194**: (3R)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **194** (89 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **84**, с применением 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 3,62-3,74 (m, 4 H), 3,76-3,88 (m, 1 H), 4,96 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 5,96 (dd, J=12,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,55 (dd, J=12,5, 2,4 Гц, 1 H), 7,34-7,46 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,62 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,5 Гц, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 10,71 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,63 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ Точная масса: 413,1; Т.ПЛ.: 211,3 °C.

Соединение **195**: (3R)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-(1-гидрокси-1-метилэтил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид

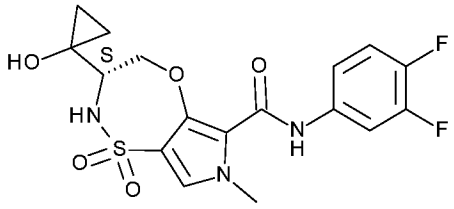


Соединение **195** (274 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **93**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 2,23 (d, J=2,0 Гц, 3 H), 3,47-3,61 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,93 (dd, J=12,5, 8,9 Гц, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,90-5,00 (m, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,47-7,55 (m, 2 H), 7,57 (dd, J=7,0, 2,6 Гц, 1 H), 9,22 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,75 минуты. масса/заряд: 410 $(M-H)^-$ Точная масса: 411,1.

Синтез этил-4-хлорсульфонил-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилата.

Охлаждали хлорсульфоновую кислоту (2 мл, 1,753 г/мл, 30 ммоль) до 0°C и к этой перемешиваемой жидкости добавляли порциями этил-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1 г, 5,9 ммоль). После добавления обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и затем перемешивали в течение еще одного часа. Полученную в результате смесь добавляли по каплям к перемешиваемой смеси лед-вода (100 мл) при поддержании температуры ниже 5°C. Смесь экстрагировали с помощью Me-THF, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное неочищенное вещество растирали в циклогексане, фильтровали и высушивали с получением этил-4-хлорсульфонил-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилата (1,1 г).

Соединение **196**: (3S)-*N*-(3,4-дифторфенил)-3-(1-гидроксициклопропил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Растворяли (S)-(-)-3-трет-бутоксикарбонил-4-метоксикарбонил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин (5 г, 19, 3 ммоль) в THF (100 мл) и охлаждали до 0°C перед добавлением изопропоксида титана(IV) (2,9 мл, 0,96 г/мл, 9,6 ммоль) при перемешивании в течение 10 минут. Затем медленно добавляли бромид этилмагния (16 мл, 3 M, 48 ммоль) в течение 10 минут с получением темно-

коричневого раствора, и раствор перемешивали при 0°C, и затем обеспечивали достижение комнатной температуры. Через 16 часов раствор гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.) и экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc: от 100/0 до 80/20 с получением трет-бутил-(4S)-4-(1-гидроксициклопропил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (4,0 г) в виде светлого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,29-0,73 (m, 4 H) 1,35-1,49 (m, 15 H) 3,74 (brd, *J*=81,0 Гц, 1 H) 3,93-4,09 (m, 2 H) 5,30 (brs, 1 H).

Растворяли NaH (933 мг, 60% взвесь в минеральном масле, 23,3 ммоль) в DMF (45 мл) и охлаждали до 0°C перед добавлением раствора трет-бутил-(4S)-4-(1-гидроксициклопропил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (3,0 г, 11,7 ммоль) в THF (10 мл). Раствор перемешивали в течение 30 минут и затем добавляли бензилбромид (1,5 мл, 1,44 г/мл, 13 ммоль). Обеспечивали достижение раствора комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Раствор гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.) и перемешивали в течение 10 минут перед экстракцией с помощью EtOAc, и промывали три раза солевым раствором. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Полученное неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением гептана/EtOac от 100/0 до 50/50 с получением трет-бутил-(4S)-4-(1-бензилоксициклопропил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (2,8 г).

Растворяли трет-бутил-(4S)-4-(1-бензилоксициклопропил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (2,8 г, 8,1 ммоль) в смеси MeOH (30 мл) и THF (65 мл). Добавляли по каплям HCl (25 мл, 1 M в H_2O, 24,176 ммоль) и раствор нагревали до 50°C и перемешивали в течение 48 часов. Затем повышали основность раствора с помощью K_2CO_3 и концентрировали *in vacuo*. Затем неочищенное вещество разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле с применением градиента от DCM до DCM/MeOH(NH_3 7 н.)

9/1 с получением (2S)-2-амино-2-(1-бензилоксициклопропил)этанола (1,2 г). Способ B; Rt: 0,52 минуты. масса/заряд: 208 $(M+H)^+$ Точная масса: 207,1.

Растворяли (2S)-2-амино-2-(1-бензилоксициклопропил)этанол (950 мг, 4,6 ммоль) в сухом DCM и добавляли 2 г молекулярных сит (4Å) при комнатной температуре в инертной атмосфере. Затем добавляли 4-метоксибензальдегид (0,69 мл, 1,119 г/мл, 5,5 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор быстро фильтровали, концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в MeOH (18 мл), и охлаждали до 0°C перед добавлением борогидрида натрия (433 мг, 11,46 ммоль), и затем обеспечивали достижение раствора комнатной температуры. Через 2 часа раствор гасили водой, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с применением градиента гептан/EtOAc от 100/0 до 10/90 с получением (2S)-2-(1-бензилоксициклопропил)-2-[(4-метоксифенил)метиламино]этанола (1,38 г). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,59-0,71 (m, 2 H) 0,87-1,03 (m, 2 H) 2,68 (dd, *J*=7,0, 4,6 Гц, 1 H) 3,56 (dd, *J*=10,8, 7,0 Гц, 1 H) 3,74 (dd, *J*=10,8, 4,6 Гц, 1 H) 3,78-3,84 (m, 4 H) 3,91-3,98 (m, 1 H) 4,47-4,62 (m, 2 H) 6,86 (d, *J*=7,7 Гц, 2 H) 7,22-7,34 (m, 7 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 328 $(M+H)^+$ Точная масса: 327,2.

Растворяли (2S)-2-(1-бензилоксициклопропил)-2-[(4-метоксифенил)метиламино]этанол (1,13 г, 3,451 ммоль) в ACN (20 мл) и добавляли основание Хунига (1,78 мл, 0,75 г/мл, 10,4 ммоль) с последующим добавлением этил-4-хлорсульфонил-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилата (924 мг, 3,45 ммоль). Через 16 часов раствор гасили с помощью $NaHCO_3$ (водн., насыщ., 50 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/0 до 20/80 с получением этил-4-[[(1S)-1-(1-бензилоксициклопропил)-2-гидроксиэтил]-[(4-

метоксифенил)метил]сульфамоил]-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилата (800 мг).

Этил-4-[[(1S)-1-(1-бензилоксициклопропил)-2-гидроксиэтил]-[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-3-гидрокси-1-метилпиррол-2-карбоксилат (800 мг, 1,43 ммоль) растворяли в THF (15 мл). Добавляли трифенилфосфин (413 мг, 1,58 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (363 мг, 1,58 ммоль). Через 16 часов раствор экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/ до 0/100 с получением этил-(3S)-3-(1-бензилоксициклопропил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксилата (774 мг).

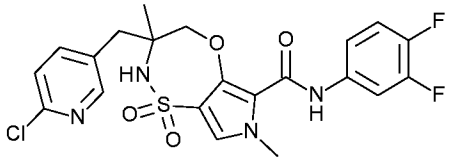
Растворяли этил-(3S)-3-(1-бензилоксициклопропил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксилат (774 мг, 1,43 ммоль) в THF (20 мл) и добавляли 3,4-дифторанилин (0,16 мл, 1,29 г/мл, 1,58 ммоль) и LiHMDS (7 мл, 1 M в THF, 7 ммоль). Через 2 часа при комнатной температуре раствор гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.) и экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали *in vacuo* и неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением градиентного элюирования гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100. Полученное неочищенное вещество разделяли между EtOAc (50 мл), 10 мл HCl (водн., 1 M) и водой (20 мл) и перемешивали на протяжении 10 минут. После экстракции объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (3S)-3-(1-бензилоксициклопропил)-N-(3,4-дифторфенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамида (621 мг) Способ B; Rt: 1,41 минуты. масса/заряд: 624 $(M+H)^+$ Точная масса: 623,1.

Растворяли (3S)-3-(1-бензилоксициклопропил)-N-(3,4-дифторфенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид (100 мг,

0,16 ммоль) в DCM (2 мл) и добавляли TFA (1,23 мл, 1,49 г/мл, 16,0 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 часов реакционную смесь гасили водой и $NaHCO_3$ (водн., насыщ.) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле с получением (3S)-3-(1-бензилоксициклопропил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамида (70 мг). Способ B; Rt: 1,21 минуты. масса/заряд: 504 $(M+H)^+$ Точная масса: 503,1.

Растворяли (3S)-3-(1-бензилоксициклопропил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид (70 мг, 0,139 ммоль) в MeOH (20 мл) и добавляли HOAc (0,4 мл, 1,049 г/мл, 7,0 ммоль) и 5 капель 0,4% тиофена в THF. Добавляли Pd/C (10%) (15 мг, 0,014 ммоль). Раствор гидрировали при комнатной температуре на протяжении 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через дикалит, концентрировали *in vacuo*, очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/0 до 50/50 с получением соединения **196** (12 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,57-0,80 (m, 4 H) 3,46-3,53 (m, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,99-4,09 (m, 1 H) 4,92 (dd, J=12,5, 1,3 Гц, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 7,36-7,53 (m, 4 H) 7,87 (ddd, J=13,1, 7,5, 2,4 Гц, 1 H) 9,43 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,89 минуты. масса/заряд: 412 $(M-H)^-$ Точная масса: 413,1.

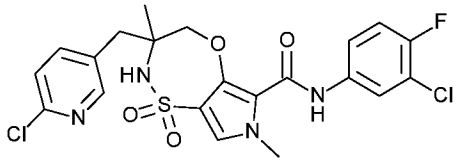
<u>Соединение **197**: 3-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид</u>



Соединение **197** (331 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина вместо 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,75 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,41 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,64 (d,

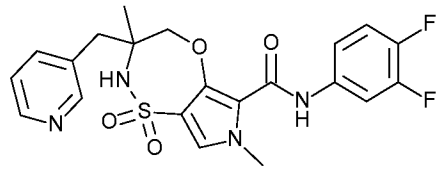
J=13,2 Гц, 1 H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,52 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 7,74-7,88 (m, 3 H), 8,33 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 9,40 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,08 минуты. масса/заряд: 495 $(M-H)^-$ Точная масса: 496,1.

Соединение **198**: *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-3-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **198** (109 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **197**, с применением 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,07 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,64 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,41 (t, J=9,0 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,51 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,63 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,80 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1 H), 7,97 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,33 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 9,38 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,13 минуты. масса/заряд: 511 $(M-H)^-$ Точная масса: 512,1.

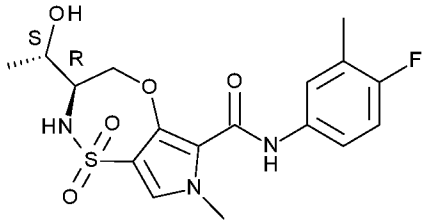
Соединение **199**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **197** (389 мг, 0,78 ммоль), Pd/C (10%) (42 мг, 0,039 ммоль) и TEA (0,22 мл, 0,73 г/мл, 1,57 ммоль) вносили в THF (50 мл) и помещали в атмосферу водорода на 2 часа. Реакционную смесь фильтровали и остаток растирали в DIPE с получением соединения **199** в виде грязно-белого порошка. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **199a** (141 мг), ^{1}H

ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,63 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J=7,7, 5,3 Гц, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,71-7,75 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 8,47 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 461 $(M-H)^-$ Точная масса: 462,1, Т.ПЛ.: 267,1°C и соединение **199b** (136 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,63 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J=7,8, 5,2 Гц, 1 H), 7,40-7,47 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,71-7,75 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 8,46-8,53 (m, 2 H), 9,41 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 461 $(M-H)^-$ Точная масса: 462,1, Т.ПЛ.: 268,3°C после растирания из DIPE. Способ R; Rt: **197a**: 4,57 минуты, **197b**: 5,09 минуты.

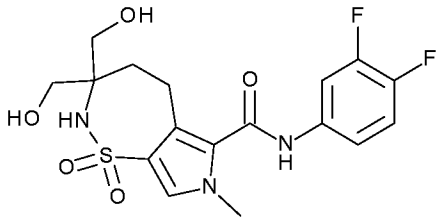
Соединение **200**: (3R)-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-3-[(1S)-1-гидроксиэтил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **200** (241 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **35**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина и нагреванием 8 часов при 110°C. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,1% раствор TFA в воде+5% ACN, ACN) с получением соединения **200** (241 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (d, J=6,2 Гц, 3 H), 2,23 (d, J=2,0 Гц, 3 H), 3,36-3,46 (m, 1 H), 3,55-3,66 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,98 (dd, J=12,7, 8,9 Гц, 1 H), 4,88 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 1 H), 5,04 (d, J=5,9 Гц, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,48-7,55 (m, 1 H), 7,55-7,67 (m, 2 H),

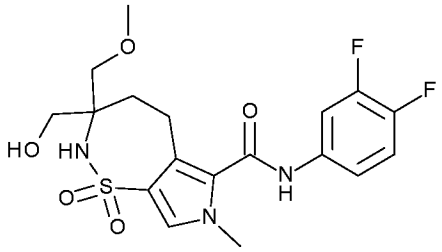
9,21 (s, 1 H); Способ Z; Rt: 7,32 минуты. масса/заряд: 396 $(M-H)^-$ Точная масса: 397,1.

Соединение **201**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,3-бис(гидроксиметил)-7-метил-1,1-диоксо-4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **131** (55 мг, 0,14 ммоль), воду (0,200 мл), MeOH (3 мл), PTSA (0,57 мг, 0,003 ммоль) и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилфенол (0,5 мг, 0,002 ммоль) помещали в запаянную трубку. Реакцию проводили посредством нагревания и перемешивания в течение 132 часов при 80°C. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **201** (10 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,84-1,96 (m, 2 H), 2,86-2,97 (m, 2 H), 3,40-3,55 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,91 (brs, 1 H), 7,35-7,46 (m, 3 H), 7,80-7,87 (m, 1 H); Способ B; Rt: 0,71 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1, и неочищенного соединения 202 (18 мг).

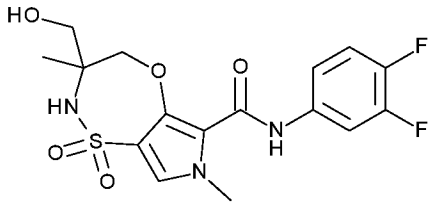
Соединение **202**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(гидроксиметил)-3-(метоксиметил)-7-метил-1,1-диоксо-4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Неочищенное соединение **202** (18 мг), полученное при синтезе соединения **201**, очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением соединения 202 (12 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,82-1,97 (m, 2 H), 2,86-2,98 (m, 2 H), 3,27-3,29 (m, 3 H), 3,35-3,53 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 4,72 (brs, 1

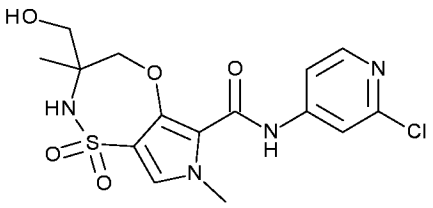
H), 6,94 (brs, 1 H), 7,37-7,46 (m, 3 H), 7,79-7,87 (m, 1 H), 10,36 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,81 минуты. масса/заряд: 428 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1.

Соединение **203**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-(гидроксиметил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



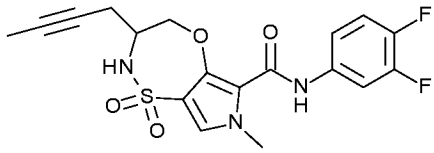
Соединение **203** (196 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **133**, с применением 2-амино-2-метилпропан-1,3-диола вместо 2-амино-1,3-пропандиола. Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры с применением препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **203a** (46,6 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (s, 3 H), 3,19-3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,9, 6,1 Гц, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,47 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,56 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 5,06 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,37-7,45 (m, 3 H), 7,70 (s, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 400 $(M-H)^-$ Точная масса: 401,1; и соединение **203b** (44,7 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (s, 3 H), 3,22-3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,7, 6,1 Гц, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,44-4,59 (m, 2 H), 5,06 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,37-7,45 (m, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 9,33 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 400 $(M-H)^-$ Точная масса: 401,1 в виде белых порошков после кристаллизации из смеси EtOAc:DIPE. Способ R; Rt: **203a**: 3,86 минуты, **203b**: 4,39 минуты.

Соединение **204**: *N*-(2-хлор-4-пиридил)-3-(гидроксиметил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



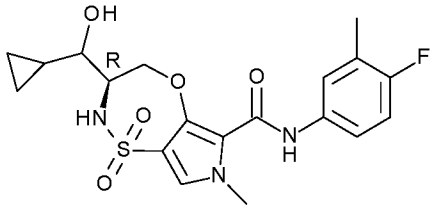
Соединение **204** (205 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **203**, с применением 2-хлорпиридин-4-амина вместо 3,4-дифторанилина. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **204.** Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры с применением препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **204a** (44,2 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,26-3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 5,9 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,48-4,61 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,7, 2,0 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,83 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 9,58 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,72 минуты. масса/заряд: 399 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,1; и соединение **203b** (48,7 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 3,64-3,72 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,48-4,61 (m, 2 H), 5,03-5,13 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,6, 1,9 Гц, 1 H), 7,75 (brs, 1 H), 7,83 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,28 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,58 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 399 $(M-H)^-$ Точная масса: 400,1 в виде белых порошков после кристаллизации из смеси EtOAc:DIPE. Способ R; Rt: **204a**: 4,58 минуты, **204b**: 5,15 минуты.

<u>Соединение **205**: 3-бут-2-инил-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид</u>



Соединение **205** (243 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **14**, с применением 2-аминогекс-4-ин-1-ола вместо DL-аланинола и ACN вместо THF в качестве растворителя на первой стадии. После нагревания в течение ночи при 110°C в DMF достигали замыкания кольца. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,78 (t, J=2,4 Гц, 3 H), 2,32-2,47 (m, 2 H), 3,68-3,78 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95 (dd, J=13,0, 9,0 Гц, 1 H), 4,67 (dd, J=12,8, 2,0 Гц, 1 H), 7,36-7,48 (m, 3 H), 7,77 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1 H), 9,45 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,03 минуты. масса/заряд: 408 $(M-H)^-$ Точная масса: 409,1.

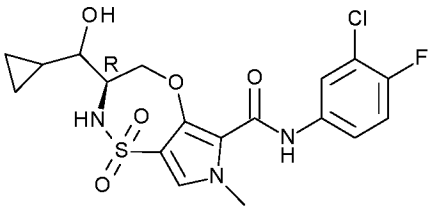
Соединение **206**: 3-[циклопропил(гидрокси)метил]-*N*-(4-фтор-3-метилфенил)-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **206** (361 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с применением 4-фтор-3-метиланилина вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) с получением **206a** (163 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,23-0,51 (m, 4 H), 1,00-1,12 (m, 1 H), 2,23 (d, J=2,0 Гц, 3 H), 3,09 (q, J=6,5 Гц, 1 H), 3,57-3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,1 Гц, 1 H), 4,90 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47-7,55 (m, 1 H), 7,55-7,64 (m, 2 H), 9,22 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,80 минуты. масса/заряд: 422 $(M-H)^-$ Точная масса: 423,1 и **206b** (32 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,17-0,48 (m, 4 H), 0,96-1,09 (m, 1 H), 2,23 (d, J=2,0 Гц, 3 H), 3,05-3,18 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,05 (dd, J=12,7, 9,2 Гц, 1 H), 4,74 (dd, J=13,2, 0,7 Гц, 1 H), 4,90-5,08 (m, 1 H), 7,09 (t, J=9,2 Гц, 1 H), 7,35-7,47 (m, 2 H), 7,47-7,54 (m, 1 H), 7,56

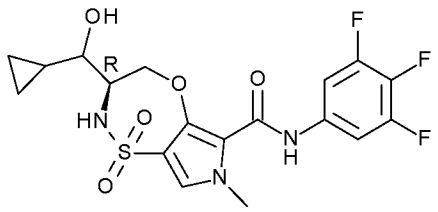
(dd, J=6,9, 2,8 Гц, 1 H), 9,24 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,81 минуты. масса/заряд: 422 $(M-H)^-$ Точная масса: 423,1; Т.ПЛ.: 234,7 °C. Способ U; Rt: **206a**: 4,19 минуты, **206b**: 5,11 минуты.

Соединение **207**: *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-3-[циклопропил(гидрокси)метил]-7-метил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



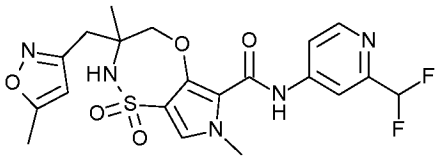
Соединение **207** (260 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с применением 3-хлор-4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением **207a** (148 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,20-0,55 (m, 4 H), 0,96-1,12 (m, 1 H), 3,09 (q, J=6,5 Гц, 1 H), 3,56-3,69 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,91 (dd, J=12,7, 2,0 Гц, 1 H), 5,00 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 7,38 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,60 (d, J=9,9 Гц, 1 H), 7,65 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1 H), 8,00 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 9,41 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,88 минуты. масса/заряд: 442 $(M-H)^-$ Точная масса: 443,1 и **207b** (45 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,16-0,49 (m, 4 H), 0,95-1,09 (m, 1 H), 3,08-3,17 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,7, 9,2 Гц, 1 H), 4,75 (dd, J=12,9, 1,1 Гц, 1 H), 5,00 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,39 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,42-7,50 (m, 2 H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,81 минуты. масса/заряд: 442 $(M-H)^-$ Точная масса: 443,1; Т.ПЛ.: 215,8 °C. Способ U; Rt: **206a**: 4,30 минуты, **206b**: 5,41 минуты.

Соединение **208**: 3-[циклопропил(гидрокси)метил]-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **208** (289 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **105**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее эпимеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel ID 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением **208a** (124 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,25-0,53 (m, 4 H), 0,99-1,11 (m, 1 H), 3,08 (q, J=6,5 Гц, 1 H), 3,63 (q, J=8,4 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,2 Гц, 1 H), 4,94 (dd, J=12,8, 1,8 Гц, 1 H), 5,02 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,62 (brd, J=9,5 Гц, 1 H), 7,66-7,77 (m, 2 H), 9,49 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,91 минуты. масса/заряд: 444 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,1 и **208b** (43 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,16-0,50 (m, 4 H), 0,95-1,08 (m, 1 H), 3,08-3,16 (m, 1 H), 3,72-3,81 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,04 (dd, J=12,7, 9,2 Гц, 1 H), 4,77 (dd, J=12,5, 1,1 Гц, 1 H), 5,02 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 7,41-7,53 (m, 2 H), 7,64-7,75 (m, 2 H), 9,51 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,88 минуты. масса/заряд: 444 $(M-H)^-$ Точная масса: 445,1. Способ U; Rt: **208a**: 3,49 минуты, **208b**: 4,27 минуты.

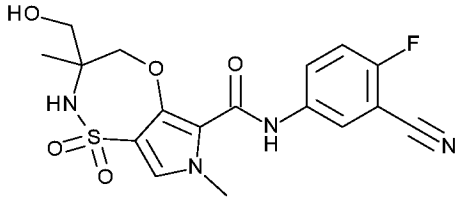
Соединение **209**: *N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3,7-диметил-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **209** (92 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3,4-дифторанилина. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Kromasil (R,R) Whelk-O 1 10/100, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **209a** (23 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ

ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,89 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Гц, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 (brd, J=5,6 Гц, 1 H), 7,95 (brs, 1 H), 8,03 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,71 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,88 минуты. масса/заряд: 480 $(M-H)^-$ Точная масса: 481,1 и соединение **209b** (19 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,91 (s, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Гц, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,79 (d, J=5,4 Гц, 1 H), 7,95 (brs, 1 H), 8,03 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 8,55 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 9,71 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,86 минуты. масса/заряд: 480 $(M-H)^-$ Точная масса: 481,1. Способ X; Rt: **209a**: 5,56 минуты, **209b**: 5,91 минуты.

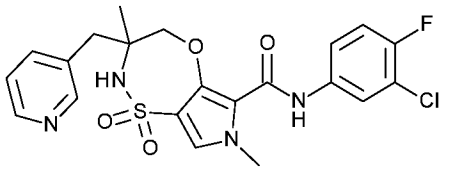
Соединение **210**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3-(гидроксиметил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **210** (354 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **203**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры с применением препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **210a** (96,6 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,6, 6,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,57 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,03 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,79 минуты. масса/заряд: 407 $(M-H)^-$ Точная масса: 408,1; и соединение **210b** (73,4 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 3,64-3,71 (m, 1 H), 3,82

(s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,01-8,05 (m, 1 H), 8,16-8,19 (m, 1 H), 9,42 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,80 минуты. масса/заряд: 407 $(M-H)^-$ Точная масса: 408,1 в виде белых порошков после кристаллизации из смеси EtOAc:DIPEСпособ R; Rt: **210a**: 4,21 минуты, **210b**: 4,67 минуты.ЯМР

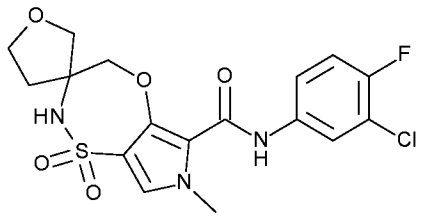
Соединение **211**: *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **198** (252 мг, 0,49 ммоль), Pd/C (10%) (26 мг, 0,025 ммоль), TEA (0,14 мл, 0,73 г/мл, 0,98 ммоль) и тиофен (2,15 мл, 0,72 г/мл, 0,4% в DIPE, 0,074 ммоль) вносили в THF (100 мл) и помещали в атмосферу водорода на 2 часа. Добавляли большее количество Pd/C (5%) (96 мг, 0,025 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Добавляли Pd/C (10%) (52 мг, 0,049 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода. Добавляли большее количество Pd/C (10%) (52 мг, 0,049 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 2 дня в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc и снова очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **211** (87 мг) в виде белого порошка. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 2,74 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 3,06 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,63 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 7,35-7,44 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,61-7,66 (m, 1 H), 7,73 (brd, J=7,7 Гц, 2 H), 7,97 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,47 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1 H), 8,52 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,00

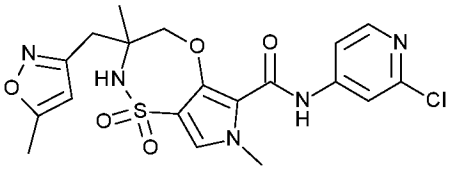
минуты. масса/заряд: 477 $(M-H)^-$ Точная масса: 478,1, Т.ПЛ.: 211,5 °C.

Соединение **212**: *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3,3'-тетрагидрофуран]-6-карбоксамид



Соединение **212** (243 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **205**, с применением (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанола вместо 2-аминогекс-4-ин-1-ола. После нагревания 2 часа при 110°C в DMF достигали замыкания кольца. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,99-2,19 (m, 2 H), 3,73-3,89 (m, 7 H), 4,40-4,53 (m, 2 H), 7,40 (t, J=9,1 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,1, 4,2, 2,5 Гц, 1 H), 7,98 (dd, J=6,8, 2,6 Гц, 1 H), 8,24 (brs, 1 H), 9,36 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 428 $(M-H)^-$ Точная масса: 429,1. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) с получением соединения **212a** (97 мг) и соединения **212b** (14 мг). Способ AA; Rt: **212a**: 4,78 минуты, **212b**: 5,55 минуты.

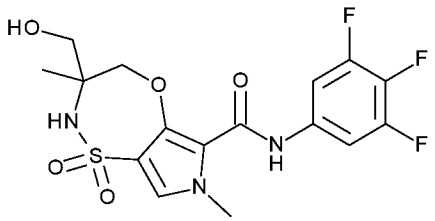
Соединение **213**: *N*-(2-хлор-4-пиридил)-3,7-диметил-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **213** (92 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 4-амино-2-хлорпиридина вместо 3,4-дифторанилина. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) с получением соединения

213a (25 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,38-2,41 (m, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,21 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,66 (dd, J=5,7, 1,8 Гц, 1 H), 7,82 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,95 (brs, 1 H), 8,28 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,65 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,92 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1 и соединение **213b** (23 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19-1,24 (m, 3 H), 2,37-2,43 (m, 3 H), 2,88 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,04 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,44 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,67 (dd, J=5,7, 1,8 Гц, 1 H), 7,82 (d, J=1,8 Гц, 1 H), 7,95 (brs, 1 H), 8,28 (d, J=5,7 Гц, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 464 $(M-H)^-$ Точная масса: 465,1. Способ R; Rt: **213a**: 4,57 минуты, **213b**: 4,87 минуты.

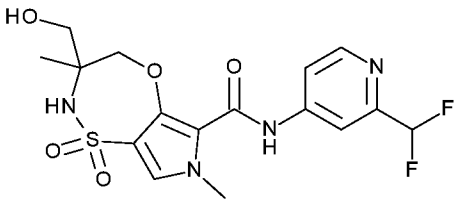
Соединение **214**: 3-(гидроксиметил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **214** (474 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **203**, с применением 3,4,5-трифторанилина вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры с применением препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, iPrOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **214a** (80 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,9, 6,3 Гц, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,49 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,57 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 5,07 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64-7,74 (m, 3 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 418 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1; и соединение **214b** (75 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H),

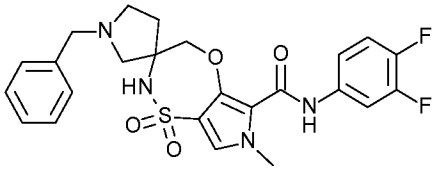
3,21-3,30 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 6,2 Гц, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,47-4,60 (m, 2 H), 5,07 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64-7,74 (m, 3 H), 9,39 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,95 минуты. масса/заряд: 418 $(M-H)^-$ Точная масса: 419,1 в виде белых порошков после кристаллизации из смеси EtOAc:DIPE. Способ T; Rt: **214a**: 2,90 минуты, **214b**: 3,19 минуты.

Соединение **215**: *N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3-(гидроксиметил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



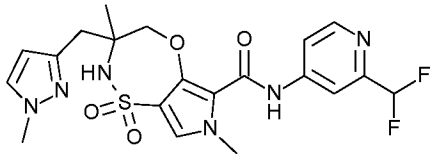
Соединение **215** получали подобно тому, как описано для соединения **203**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3,4-дифторанилина. Данную рацемическую смесь разделяли на ее энантиомеры с применением препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$) с получением соединения **215a** (78,3 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,8, 6,2 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46-4,62 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,71-7,80 (m, 2 H), 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,54 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,72 минуты. масса/заряд: 415 $(M-H)^-$ Точная масса: 416,1; и соединение **215b** (79,3 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H), 3,24-3,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, J=10,7, 6,1 Гц, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,46-4,62 (m, 2 H), 5,08 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 6,91 (t, J=55,0 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,71-7,81 (m, 2 H), 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,54 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,65 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,72 минуты. масса/заряд: 415 $(M-H)^-$ Точная масса: 416,1 в виде белых порошков после кристаллизации из смеси EtOAc:DIPE Способ R; Rt: **215a**: 3,83 минуты, **215b**: 4,26 минуты.

Соединение **216**: 1'-бензил-*N*-(3,4-дифторфенил)-7-метил-1,1-диоксоспиро[2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид



Соединение **216** (265 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **212**, с применением (3-амино-1-бензилпирролидин-3-ил)метанола вместо (3-аминотетрагидрофуран-3-ил)метанола. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) ppm 1,93-2,05 (m, 2 H), 2,45-2,48 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 2,68 (brd, J=8,1 Гц, 1 H), 2,86 (brd, J=9,7 Гц, 1 H), 3,61 (q, J=13,1 Гц, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 4,37-4,55 (m, 2 H), 7,25 (brd, J=4,0 Гц, 1 H), 7,32 (d, J=4,2 Гц, 4 H), 7,38-7,48 (m, 3 H), 7,80-7,88 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,19 минуты. масса/заряд: 501 $(M-H)^-$ Точная масса: 502,2.

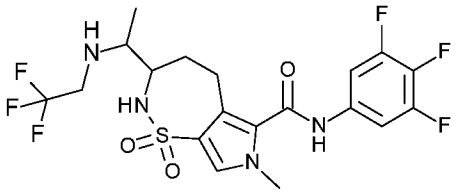
Соединение **217**: *N*-[2-(дифторметил)-4-пиридил]-3,7-диметил-3-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Соединение **217** (269 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **167**, с применением 2-(дифторметил)пиридин-4-амина вместо 3,4-дифторанилина. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel IC 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4 iPrNH_2) с получением соединения **176a** (62,2 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 2,99 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,56 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 6,15 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 6,92 (t, J=55,1 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,75-7,87 (m, 2 H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,68 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 479 $(M-H)^-$ Точная

масса: 480,1. и соединение **176b** (59,4 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 2,99 (d, J=14,1 Гц, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,56 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,15 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 6,92 (t, J=55,1 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,78 (brd, J=3,7 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,02 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 8,55 (d, J=5,5 Гц, 1 H), 9,68 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,85 минуты. масса/заряд: 479 $(M-H)^-$ Точная масса: 480,1. Способ AA; Rt: **217a**: 5,76 минуты, 2**17b**: 6,29 минуты.

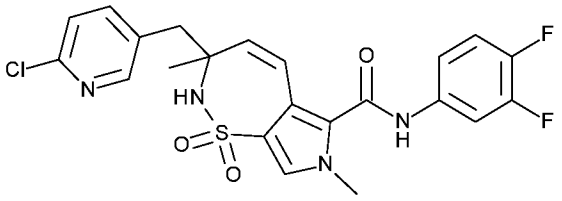
Соединение **218**: 7-метил-1,1-диоксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Метил-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (550 мг, 1,83 ммоль) и 2,2,2-трифторэтиламин (7,31 мл, 1,24 г/мл, 91,6 ммоль) растворяли в метаноле (70 мл) и последовательно добавляли тиофен (1 мл, 4% в DiPE) и Pd/C (10%) (390 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь гидрировали в течение 38 часов. Добавляли Pd/C (10%) (390 мг, 0,37 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота и гидрировали в течение 20 часов. Добавляли Pd/C (10%) (390 мг, 0,37 ммоль) к реакционной смеси в атмосфере азота и гидрировали в течение еще 120 часов. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и твердые вещества промывали с помощью THF (3×100 мл). Фильтрат концентрировали с получением метил-7-метил-1,1-диоксо-3-[1-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (1,50 г). Его разделяли на 4 изомера посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, EtOH+0,4% $iPrNH_2$). Полученные 4 изомера вводили в реакцию с 3,4,5-трифторанилином с применением LiHMDS в качестве основания в THF с получением соединения **218a** (33 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц,

DMSO-d_6) δ ppm 1,00 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,33 (brd, J=13,2 Гц, 1 H), 2,01-2,13 (m, 2 H), 2,53-2,67 (m, 1 H), 2,74-2,82 (m, 1 H), 3,01 (br dd, J=15,0, 6,6 Гц, 1 H), 3,16-3,28 (m, 2 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,91 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,99 минуты. масса/заряд: 497 $(M-H)^-$ Точная масса: 498,1, соединение **218b** (78 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,38-1,48 (m, 1 H), 1,92 (br dd, J=14,4, 6,5 Гц, 1 H), 2,20-2,30 (m, 1 H), 2,67-2,82 (m, 2 H), 3,00 (br dd, J=14,4, 6,1 Гц, 1 H), 3,15-3,36 (m, 2 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,94 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,55-7,64 (m, 2 H), 10,61 (brs, 1 H); Способ D; Rt: 2,00 минуты. масса/заряд: 497 $(M-H)^-$ Точная масса: 498,1, соединение **218c** (38 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,38-1,48 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 2,24 (q, J=7,4 Гц, 1 H), 2,67-2,82 (m, 2 H), 3,01 (br dd, J=15,3, 5,8 Гц, 1 H), 3,15-3,35 (m, 2 H), 3,37-3,47 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,94 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,61 (s, 1 H); Способ D; Rt: 2,00 минуты. масса/заряд: 497 $(M-H)^-$ Точная масса: 498,1; Т.ПЛ.: 216,2°C и соединение **218d** (34 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,28-1,38 (m, 1 H), 2,01-2,13 (m, 2 H), 2,54-2,67 (m, 1 H), 2,73-2,82 (m, 1 H), 3,01 (br dd, J=15,2, 5,7 Гц, 1 H), 3,16-3,29 (m, 2 H), 3,39-3,48 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 6,91 (d, J=10,3 Гц, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,60 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,99 минуты. масса/заряд: 497 $(M-H)^-$ Точная масса: 498,1, после очистки посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH). Способ AB; Rt: **218a**: 3,49 минуты, **218b**: 3,15 минуты, **218c**: 2,09 минуты, **218d**: 2,26 минуты.

Соединение **219**: 3-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Растворяли 2-амино-3-(6-хлор-3-пиридил)-2-метилпропан-1-ол (1,00 г, 4,98 ммоль), метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,58 мг, 4,98 ммоль) и основание Хунига (2,58 мл, 0,75 г/мл, 15 ммоль) в ACN (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (777 мг) в виде белого порошка.

Метил-3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (777 мг, 1,62 ммоль) и 3,4-дифторанилин (162 мкл, 1,29 г/мл, 1,62 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М в THF) (8 мл, 1 М в THF, 8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 10 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного 3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамида (833 мг).

Растворяли 3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид (833 мг, 1,44 ммоль) в ACN (15 мл). Добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (606 мг, 2,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 90 минут. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии, выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением 3-бром-4-[[1-[(6-

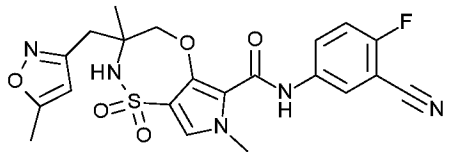
хлор-3-пиридил)метил]-1-метил-2-оксоэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамида (721 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 2,96-3,04 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 7,41-7,49 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,72 (dd, J=8,1, 2,4 Гц, 1 H), 7,80-7,88 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,27 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

Добавляли KOtBu (73,1 мг, 0,65 ммоль) к перемешиваемой суспензии бромида метилтрифенилфосфония (233 мг, 0,65 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли по каплям 3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-1-метил-2-оксоэтил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид (150 мг, 0,26 ммоль) в THF (5 мл) к данному раствору при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. С помощью LCMS обнаружили образование продукта. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением 3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-1-метилаллил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамида (118 мг) в виде белого порошка.

Растворяли 3-бром-4-[[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-1-метилаллил]сульфамоил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-1-метилпиррол-2-карбоксамид (118 мг, 0,21 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (5 мг, 0,01 ммоль) и основание Хунига (39 мкл, 0,75 г/мл, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл) и нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 5 минут. Добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (5 мг, 0,01 ммоль) и реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 5 минут. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж и использовали градиент от гептана до EtOAc с получением соединения **219** (54 мг) после кристаллизации из смеси DCM:DIPE. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 2,83 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 3,42 (d, J=13,4 Гц, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 5,61 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,40 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 7,40-

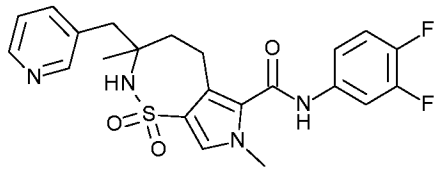
7,55 (m, 4 H), 7,61 (s, 1 H), 7,80-7,88 (m, 2 H), 8,36 (d, J=2,2 Гц, 1 H), 10,70 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,06 минуты. масса/заряд: 491 $(M-H)^-$ Точная масса: 492,1.

Соединение **220**: *N*-(3-циано-4-фторфенил)-3,7-диметил-3-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1,1-диоксо-2,4-дигидропирроло[3,4-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



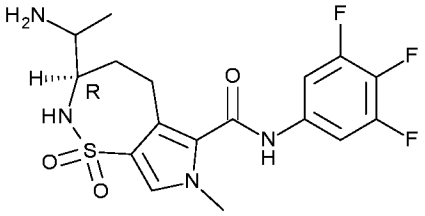
Соединение **220** (124 мг) получали подобно тому, как описано для соединения **162**, с применением 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3,4-дифторанилина. Его разделяли на энантиомеры посредством препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AS 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2, iPrOH+0,4 $iPrNH_2$) с получением соединения **220a** (28 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,22 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,75-3,88 (m, 3 H), 4,42 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,01 минуты. масса/заряд: 472 $(M-H)^-$ Точная масса: 473,1 и соединение **2210** (21 мг), ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,88 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,05 (d, J=13,9 Гц, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 4,42 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 4,62 (d, J=13,2 Гц, 1 H), 6,22 (d, J=0,9 Гц, 1 H), 7,49-7,56 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H); Способ B; Rt: 1,00 минуты. масса/заряд: 472 $(M-H)^-$ Точная масса: 473,1. Способ AC; Rt: **220a**: 4,96 минуты, **220b**: 5,40 минуты.

Соединение **221**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3-(3-пиридилметил)-4,5-дигидро-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Соединение **219** (48 мг, 0,097 ммоль), Pd/C (10%) (5 мг, 0,005 ммоль) и TEA (0,027 мл, 0,73 г/мл, 0,19 ммоль) вносили в MeOH (25 мл) и помещали в атмосферу водорода на 2 часа. Реакционную смесь фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением соединения **221** (25 мг) в виде белого порошка после кристаллизации из смеси DCM:DIPE. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,02-1,09 (m, 5 H), 2,64-2,68 (m, 1 H), 3,00 (brs, 2 H), 3,19-3,29 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 7,29 (s, 1 H), 7,34 (t, J=6,2 Гц, 1 H), 7,40-7,46 (m, 3 H), 7,73 (brd, J=7,3 Гц, 1 H), 7,80-7,91 (m, 1 H), 8,44 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1 H), 8,51 (d, J=1,5 Гц, 1 H), 10,38 (s, 1 H); Способ B; Rt: 0,94 минуты. масса/заряд: 459 $(M-H)^-$ Точная масса: 460,1.

Соединение **222**: 3-(1-аминоэтил)-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид

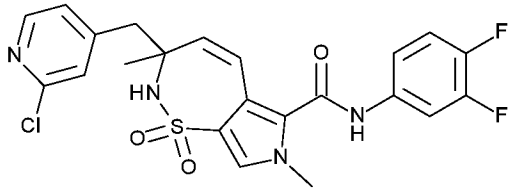


К суспензии соединения **104** (740 мг, 1,42 ммоль) в EtOAc (200 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (477 мг, 1,70 ммоль). Суспензию нагревали с применением обратного холодильника в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали. К остатку в EtOAc (200 мл) добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (1,99 г, 7,09 ммоль). Суспензию нагревали с применением обратного холодильника в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в кипящем DCM (20 мл), белое твердое вещество фильтровали и промывали с помощью

DCM (3 мл) с получением (3R)-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамида (350 мг). Способ B; Rt: 0,93 минуты. масса/заряд: 414 $(M-H)^-$ Точная масса: 415,1.

К перемешиваемому раствору (3R)-3-ацетил-7-метил-1,1-диоксо-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-2,3,4,5-тетрагидропирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамида (150 мг, 0,36 ммоль) в сухом MeOH (2 мл) и сухом THF (2 мл) в атмосфере азота добавляли хлорид цинка (0,071 мл, 1 M в диэтиловом эфире, 0,071 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 30 минут данную смесь обрабатывали формиатом аммония (274 мг, 4,30 ммоль). После перемешивания еще час при температуре окружающей среды добавляли молекулярные сита (1 г) с последующим добавлением цианоборогидрида натрия (47 мг, 0,71 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и твердые вещества промывали с помощью 2-MeTHF (3×20 мл). Фильтрат промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с применением препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **222a** (17 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 (d, J=6,6 Гц, 3 H), 1,30 (q, J=12,0 Гц, 1 H), 2,01 (br dd, J=14,0, 6,7 Гц, 1 H), 2,66-2,81 (m, 2 H), 3,02 (br dd, J=15,1, 6,5 Гц, 1 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 7,55-7,64 (m, 2 H), 10,07-11,08 (m, 1 H); Способ B; Rt: 0,75 минуты. масса/заряд: 415 $(M-H)^-$ Точная масса: 416,1; Т.ПЛ.: 227,5°C и соединение **222b** (43 мг); ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (d, J=6,4 Гц, 3 H), 1,35-1,46 (m, 1 H), 1,87 (brs, 1 H), 2,75-2,86 (m, 2 H), 2,95-3,04 (m, 1 H), 3,23-3,29 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 7,45 (s, 1 H), 7,56-7,64 (m, 2 H), 10,60 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,76 минуты. масса/заряд: 415 $(M-H)^-$ Точная масса: 416,1; Т.ПЛ.: 281,2 °C.

Соединение **223**: 3-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-*N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид



Растворяли 2-амино-3-(2-хлор-4-пиридил)-2-метилпропан-1-ол (промежуточное соединение, применяемое в синтезе соединения **190**) (1047 мг, 5,22 ммоль), метил-3-бром-4-хлорсульфонил-1-метилпиррол-2-карбоксилат (1,65 г, 5,22 ммоль) и основание Хунига (2,7 мл, 0,75 г/мл, 15,7 ммоль) в ACN (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-4-[[1-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (880 мг) в виде белого порошка.

Метил-3-бром-4-[[1-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-2-гидрокси-1-метилэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (150 мг, 0,31 ммоль) растворяли в ACN (15 мл). Добавляли 2-йодоксибензойную кислоту (131 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 90 минут. Реакционную смесь фильтровали в горячем состоянии, выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-4-[[1-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-1-метил-2-оксоэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (107 мг).

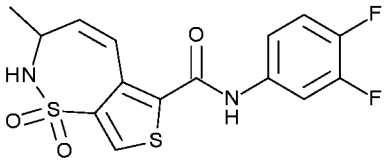
Добавляли KOtBu (251 мг, 2,23 ммоль) к перемешиваемой суспензии бромида метилтрифенилфосфония (798 мг, 2,23 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 10 мин. и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли по каплям метил-3-бром-4-[[1-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-1-метил-2-оксоэтил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (107 мг, 0,22 ммоль) в THF (5 мл) к данному раствору при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной

температуры и перемешивали в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-3-бром-4-[[1-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-1-метилаллил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилата (78 мг).

Растворяли метил-3-бром-4-[[1-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-1-метилаллил]сульфамоил]-1-метилпиррол-2-карбоксилат (78 мг, 0,16 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (4 мг, 0,008 ммоль) и основание Хунига (0,031 мл, 0,75 г/мл, 0,18 ммоль) в DMF (3 мл) и нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 10 минут. Реакционную смесь непосредственно загружали на силикагелевый картридж и использовали градиент от гептана до EtOAc с получением метил-3-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилата (51 мг).

Метил-3-[(2-хлор-4-пиридил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-2H-пирроло[3,4-f]тиазепин-6-карбоксилат (51 мг, 0,13 ммоль) и 3,4-дифторанилин (0,014 мл, 1,29 г/мл, 0,14 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,64 мл, 1 M в THF, 0,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили с помощью NH_4Cl (насыщ., водн., 10 мл) и органический слой удаляли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл) и объединенные органические слои фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **223** (11 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 2,84 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 3,46 (d, J=12,8 Гц, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 5,59 (d, J=13,0 Гц, 1 H), 6,43 (brd, J=13,9 Гц, 1 H), 7,38-7,51 (m, 5 H), 7,66 (brs, 1 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 8,35 (d, J=4,8 Гц, 1 H), 10,72 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 1,02 минуты. масса/заряд: 491 $(M-H)^-$ Точная масса: 492,1

<u>Соединение **224**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3-метил-1,1-диоксо-2,3-дигидротиено[3,4-f]тиазепин-6-карбоксамид</u>



Добавляли порциями метил-3-бромтиофен-2-карбоксилат (5 г, 22,6 ммоль) к хлорсульфоновой кислоте (7,6 мл, 1,73 г/мл, 113 ммоль) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и нагревали при 120°C в течение 3 часов. Полученную в результате смесь добавляли по каплям к перемешиваемой смеси лед-вода (250 мл) при поддержании температуры ниже 5°C. Осадок фильтровали и растворяли в 2-MeTHF, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3-бром-4-хлорсульфонилтиофен-2-карбоновой кислоты (6,9 г) в виде коричневого масла.

Добавляли оксалилхлорид (10 мл) к 3-бром-4-хлорсульфонилтиофен-2-карбоновой кислоте (6,9 г, 22,582 ммоль), DMF (87 мкл, 0,944 г/мл, 1,13 ммоль) в DCM (350 мл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-бром-4-хлорсульфонилтиофен-2-карбонилхлорида (7,5 г) в виде желтой смолы, которую применяли как таковую.

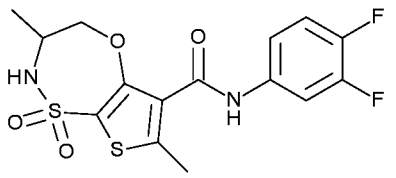
Растворяли 3-бром-4-хлорсульфонилтиофен-2-карбонилхлорид (7,5 г, 23,1 ммоль) в толуоле (180 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником и добавляли 3,4-дифторанилин (2,34 мл, 1,29 г/мл, 23,1 ммоль). Смесь нагревали с применением обратного холодильника в течение 45 минут. Смесь охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением 4-бром-5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]тиофен-3-сульфонилхлорида (5,7 г).

Добавляли гидрохлорид 3-бутен-2-амина (762 мг, 7,08 ммоль) в ACN (20 мл) и смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли DIPEA (3,66 мл, 0,75 г/мл, 21,2 ммоль) и смесь перемешивали до получения прозрачного раствора. Добавляли 4-бром-5-[(3,4-дифторфенил)карбамоил]тиофен-3-сульфонилхлорид (2,95 г, 7,08 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли

между водой и DCM. Органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток перекристаллизовывали из ACN и осадок отфильтровывали с получением 3-бром-*N*-(3,4-дифторфенил)-4-(1-метилаллилсульфамоил)тиофен-2-карбоксамида (800 мг). Способ B; Rt: 1,04 минуты. масса/заряд: 451 $(M+H)^+$ Точная масса: 450,0.

В сосуд для обработки под действием микроволнового излучения загружали 3-бром-*N*-(3,4-дифторфенил)-4-(1-метилаллилсульфамоил)тиофен-2-карбоксамид (200 мг, 0,443 ммоль), основание Хунига (0,084 мл, 0,75 г/мл, 0,49 ммоль) и DMF (5 мл) и продували с помощью N_2 в течение 5 минут. Добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (11 мг, 0,022 ммоль) и сосуд закупоривали. Смесь облучали в течение 10 минут при 150°C. Смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 OBD-10 мкм, 50×150 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, MeOH) с получением соединения **224** (65 мг) в виде белого твердого вещества после кристаллизации из ACN. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (d, *J*=7,3 Гц, 3 H), 4,31 (brs, 1 H), 5,79 (dd, *J*=13,1, 2,3 Гц, 1 H), 6,82 (dd, *J*=13,1, 2,3 Гц, 1 H), 7,43-7,44 (m, 1 H), 7,44-7,46 (m, 1 H), 7,79-7,84 (m, 1 H), 8,07-8,11 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,76 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,96 минуты. масса/заряд: 369 $(M-H)^-$ Точная масса: 370,0; Т.ПЛ.: 220,8 °C.

Соединение **225**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид



Добавляли хлорсульфоновую кислоту (1 мл, 1,73 г/мл, 16,109 ммоль) к хлороформу (15 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям к охлажденному раствору этил-4-гидрокси-2-метилтиофен-3-карбоксилат (1 г, 5,37 ммоль), растворенный в хлороформе (5 мл). Обеспечивали повышение температуры смеси до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Смесь выливали

в ледяную воду и органический слой отделяли. Органический слой высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-5-хлорсульфонил-4-гидрокси-2-метилтиофен-3-карбоксилата (523 мг).

Растворяли 2-[(4-метоксифенил)метиламино]пропан-1-ол (286 мг, 1,46 ммоль) и основание Хунига (0,757 мл, 0,75 г/мл, 4,39 ммоль) в ACN (7 мл). Добавляли этил-5-хлорсульфонил-4-гидрокси-2-метилтиофен-3-карбоксилат (417 мг, 1,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-4-гидрокси-5-[(2-гидрокси-1-метилэтил)-[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-2-метилтиофен-3-карбоксилата (359 мг). Способ B; Rt: 1,20 минуты. масса/заряд: 442 $(M-H)^-$ точная масса: 443,1.

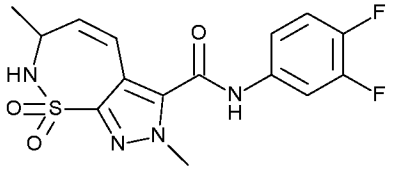
Этил-4-гидрокси-5-[(2-гидрокси-1-метилэтил)-[(4-метоксифенил)метил]сульфамоил]-2-метилтиофен-3-карбоксилат (359 мг, 0,81 ммоль) растворяли в сухом THF (8 мл). Добавляли трифенилфосфин (234 мг, 0,89 ммоль) и ди-трет-бутилазодикарбоксилат (205 мг, 0,89 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут и затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением этил-2-[(4-метоксифенил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидротиено[3,2-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксилата (275 мг).

Этил-2-[(4-метоксифенил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидротиено[3,2-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксилат (275 мг, 0,65 ммоль) и 3,4-дифторанилин (0,078 мл, 1,29 г/мл, 0,78 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Добавляли по каплям бис(триметилсилил)амид лития (1,9 мл, 1 M в THF, 1,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили с помощью NH_4Cl (водн., насыщ.). Смесь разбавляли с помощью 2-MeTHF и органический слой отделяли, высушивали ($MgSO_4$),

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидротиено[3,2-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамида (232 мг).

Растворяли *N*-(3,4-дифторфенил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-3,7-диметил-1,1-диоксо-3,4-дигидротиено[3,2-b][1,4,5]оксатиазепин-6-карбоксамид (116 мг, 0,23 ммоль) в сухом DCM (3 мл) и добавляли TFA (3 мл, 1,49 г/мл, 39 ммоль) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колоночной хроматографии с применением градиента от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением соединения **225** (63 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Гц, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,79 (q, J=7,5 Гц, 1 H), 4,05 (dd, J=12,8, 8,3 Гц, 1 H), 4,50 (dd, J=12,8, 2,6 Гц, 1 H), 7,33-7,44 (m, 2 H), 7,77-7,85 (m, 1 H), 8,02 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 10,18 (s, 1 H); Способ D; Rt: 1,90 минуты. масса/заряд: 387 $(M-H)^-$ Точная масса: 388,0. Т.ПЛ.: 221,5 °C.

Соединение **226**: *N*-(3,4-дифторфенил)-3,7-диметил-1,1-диоксо-2,3-дигидропиразоло[4,3-f]тиазепин-6-карбоксамид



Метил-5-амино-2-метилпиразол-3-карбоксилат (2,00 г, 12,9 ммоль) растворяли в THF (50 мл), и добавляли *N*-бромсукцинимид (2,52 г, 14,2 ммоль), и перемешивали в течение 2 часов. Раствор концентрировали *in vacuo*, повторно растворяли в DCM и промывали водой. Объединенные органические слои выпаривали до сухого состояния и неочищенное вещество очищали на силикагеле с применением DCM/MeOH от 100/0 до 90/10. Полученное неочищенное вещество повторно растворяли в DIPE и оставшиеся соли удаляли посредством фильтрации. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-5-амино-4-бром-2-метилпиразол-3-карбоксилата (2,0 г) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

К охлажденному (0°C) водному раствору (3,5 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,642 мл, 1,64 г/мл, 8,84 ммоль), обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли хлорид меди (19 мг, 0,20 ммоль) и раствор охлаждали до -5°C.

В другой раствор HCl (1,97 мл, 37% в H_2O, 1,18 г/мл, 23,6 ммоль) добавляли метил-5-амино-4-бром-2-метилпиразол-3-карбоксилат (500 мг, 1,97 ммоль) и охлаждали до -5°C перед добавлением к нему раствора нитрита натрия (149 мг, 2,16 ммоль) в воде (1 мл). Затем данный раствор добавляли по каплям к первому раствору и поддерживали охлаждение при -5°C. Затем обеспечивали нагревание раствора до 0°C и перемешивание продолжали при данной температуре в течение 2 часов перед тем, как обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Добавляли EtOAc (20 мл) и органический слой концентрировали in vacuo. Остаток очищали на силикагеле с применением градиента от гептана до EtOAc с получением метил-4-бром-5-хлорсульфонил-2-метилпиразол-3-карбоксилата (544 мг).

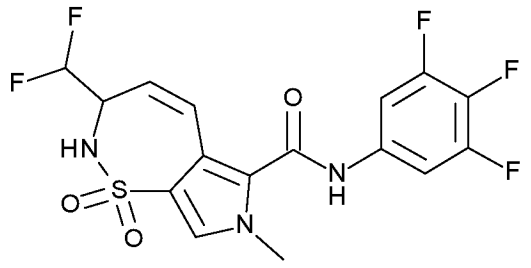
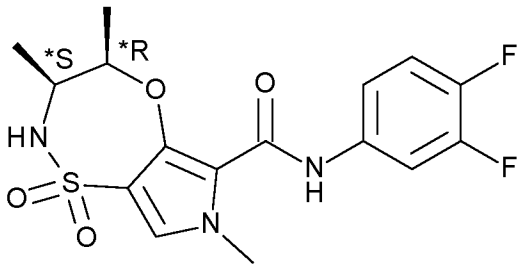
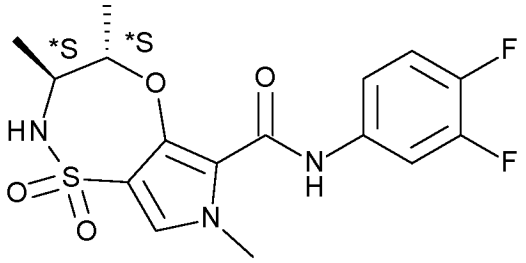
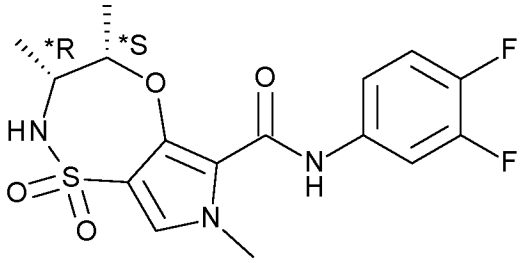
Метил-4-бром-5-хлорсульфонил-2-метилпиразол-3-карбоксилат (383 мг, 1,04 ммоль) растворяли в ACN (5 мл, 0,786 г/мл, 104 ммоль). Добавляли DIPEA (0,715 мл, 0,75 г/мл, 4,15 ммоль) и гидрохлорид бут-3-ен-2-амина (223 мг, 2,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 5 часов. Затем раствор концентрировали *in vacuo* и непосредственно очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100 до 50/50 с получением метил-4-бром-2-метил-5-(1-метилаллилсульфамоил)пиразол-3-карбоксилата (98 мг).

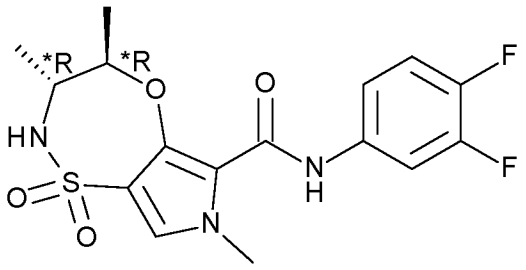
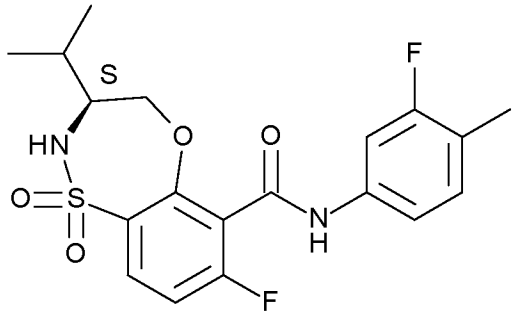
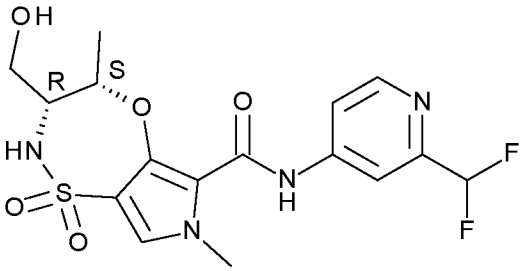
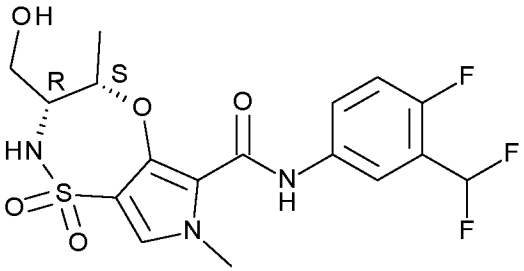
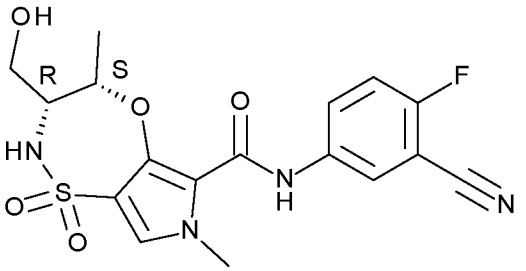
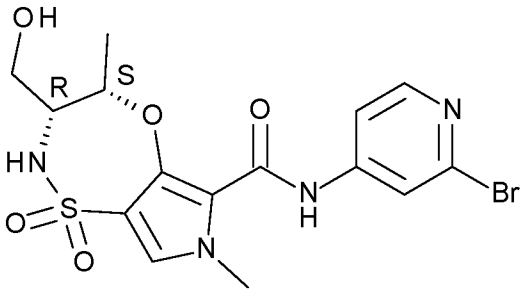
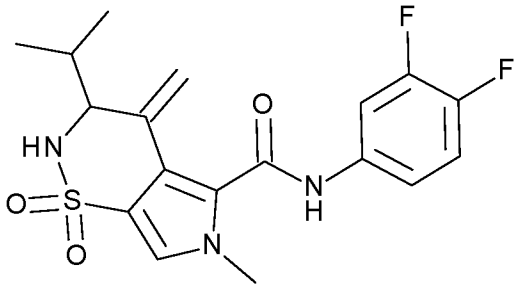
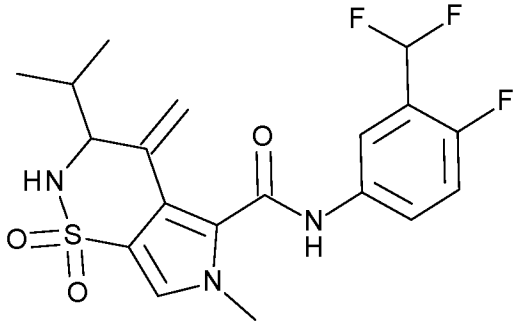
Метил-4-бром-2-метил-5-(1-метилаллилсульфамоил)пиразол-3-карбоксилат (98 мг, 0,278 ммоль) растворяли в THF (5 мл) и добавляли 3,4-дифторанилин (0,030 мл, 1,302 г/мл, 0,31 ммоль) и LiHMDS (0,835 мл, 1 M в THF, 0,84 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа раствор разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Объединенные органические слои высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали *in vacuo* и очищали на силикагеле с применением гептана/EtOAc от 100/0 до 50/50 с

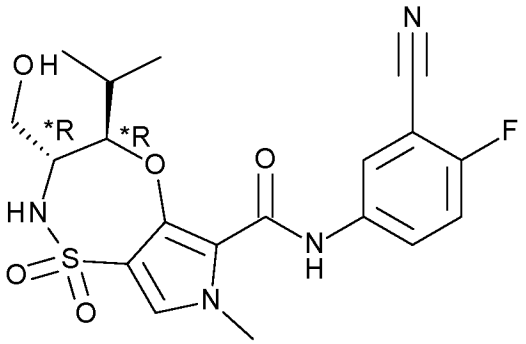
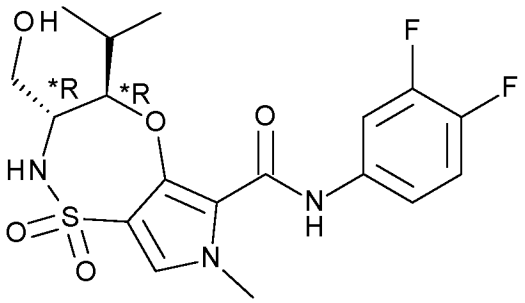
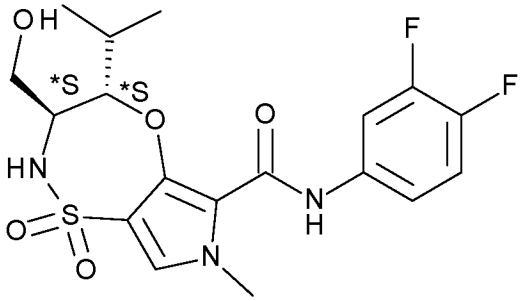
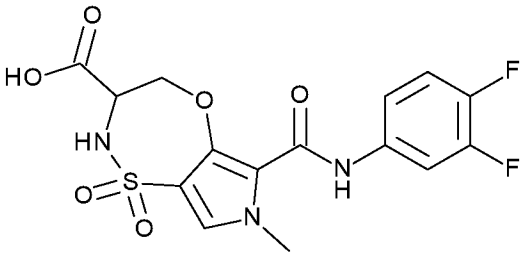
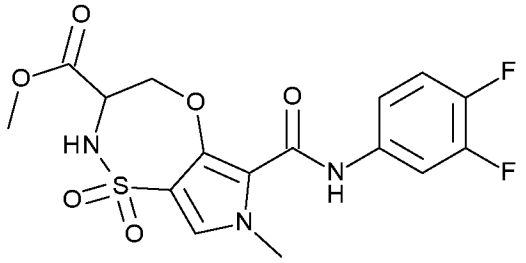
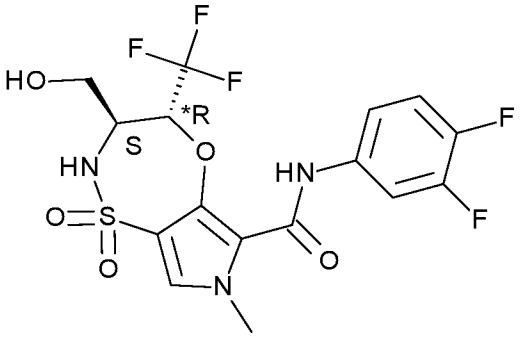
получением 4-бром-*N*-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-(1-метилаллилсульфамоил)пиразол-3-карбоксамида (70 мг).

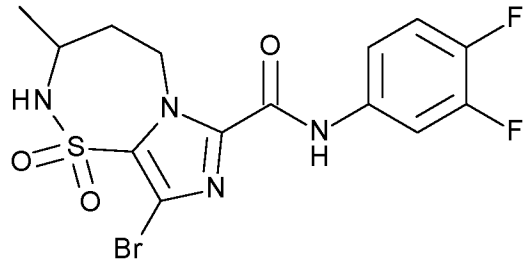
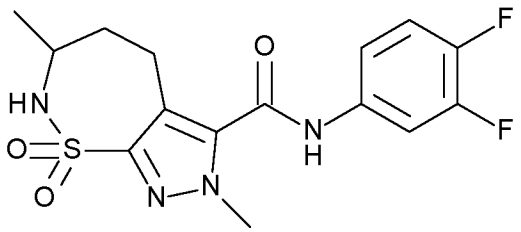
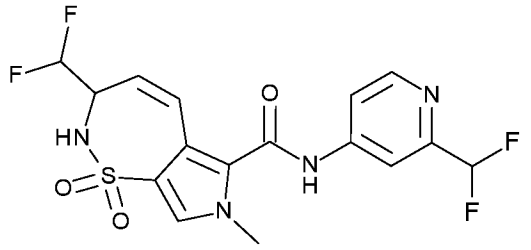
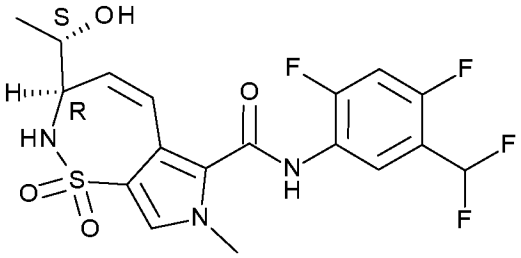
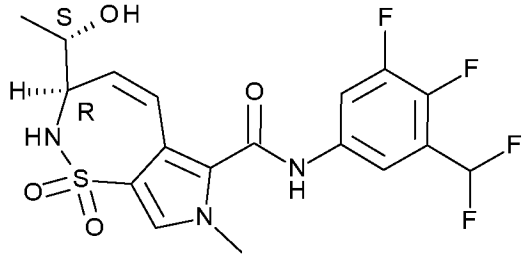
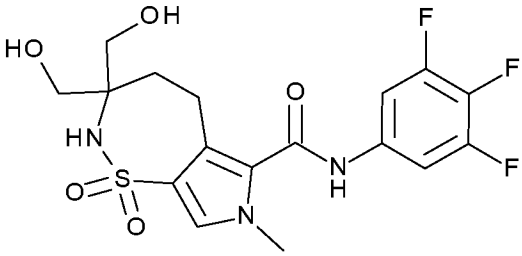
К раствору 4-бром-*N*-(3,4-дифторфенил)-2-метил-5-(1-метилаллилсульфамоил)пиразол-3-карбоксамида (70 мг, 0,16 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли основание Хунига (0,054 мл, 0,75 г/мл, 0,31 ммоль) и продували в атмосфере азота. Сначала смесь нагревали до 100°C перед добавлением бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (8 мг, 0,016 ммоль) и затем раствор нагревали до 150°C в течение 5 минут в микроволновой печи. Реакционную смесь непосредственно очищали на препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, ACN) с получением соединения **226** (26 мг). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1,36 (d, J=7,3 Гц, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,20-4,29 (m, 1 H) 5,75 (dd, J=12,2, 2,5 Гц, 1 H) 6,40 (dd, J=12,1, 2,6 Гц, 1 H) 7,41-7,50 (m, 2 H) 8,02 (brs, 1 H) 7,81-7,90 (m, 1 H) 11,14 (brs, 1 H); Способ B; Rt: 0,90 минуты. масса/заряд: 367 $(M-H)^-$ Точная масса: 368,1.

Следующие соединения также синтезировали согласно описанным выше процедурам.

 Соединение 227	 Соединение 228
	

Соединение 229	Соединение 230
 Соединение 231	 Соединение 232
 Соединение 233	 Соединение 234
 Соединение 235	 Соединение 236
 Соединение 237	 Соединение 238

 Соединение 239	 Соединение 240
 Соединение 241	 Соединение 242
 Соединение 243	 Соединение 244

 Соединение 245	 Соединение 246
 Соединение 247	 Соединение 248
 Соединение 249	 Соединение 250

Биологические примеры - активность соединений формулы (A) против HBV

Активность против HBV измеряли с применением клеточной линии HepG2.117, стабильной, индуцибельно продуцирующей HBV клеточной линии, которая реплицирует HBV при отсутствии доксициклина (система Tet-off). Для анализа противовирусной активности индуцировали репликацию HBV с последующей обработкой серийно разведенным соединением в 96-луночных планшетах в двух повторностях. После 3 дней обработки определяли противовирусную активность с помощью количественного анализа внутриклеточной ДНК

HBV с применением ПЦР в режиме реального времени, а также HBV-специфического набора праймеров и зонда.

Цитотоксичность соединений тестировали с применением клеток HepG2, инкубируемых в течение 4 дней в присутствии соединений. Жизнеспособность клеток оценивали с применением анализа с резазурином. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1: активность против HBV и цитотоксичность

№ соединения	**HBV-AVE-HepG2.117 EC50 (мкМ)**	**TOX-HepG2-4d CC50 (мкМ)**
1	2,74	>25
2a	0,28	>25
2b	0,49	>25
3	>0,5	>25
4	1,09	>25
5	0,18	>25
6	3,98	>25
7a	0,13	>25
7b	0,007	>25
8	0,047	>25
9	0,036	>25
10a	0,22	>25
10b	0,006	>25
11	0,077	>25
12	0,35	>25
13	0,11	>25
14a	0,25	>25
14b	0,078	>25
15a	0,078	>25
15b	>0,5	>25
16	0,23	>25
17	<0,098	>25
18	0,71	>25
19	0,19	>25
20	0,058	>25
21	0,15	>25

22	0,009	>25
23	0,005	10,62
24	0,068	>25
25	0,022	>25
26	0,027	>25
27	0,11	>25
28	0,89	>25
29	0,005	>25
30	0,013	>25
31	0,009	>25
32	0,003	>25
33	0,053	>25
34	0,056	>25
35	0,012	>25
36	0,005	>25
37	0,20	>25
38	0,005	>25
39	0,003	>25
40	0,022	>25
41	0,008	>25
42	0,081	>25
43	0,056	>25
44	0,17	>25
45	0,23	>25
46	0,33	>25
47	0,017	>25
48	0,084	>25
49	0,31	>25
50	0,002	>25
51	<0,002	>25
52	0,056	>25
53	0,19	>25
54	0,004	>25
55	0,003	>25

56	0,010	>25
57	0,013	>25
58	0,29	>25
59	0,24	>25
59a	>0,5	>25
59b	0,14	>25
60	0,013	>25
60a	0,055	>25
60b	0,005	>25
61	0,074	>25
62	0,009	>25
63	0,24	>25
64	0,008	>25
65	0,007	>25
66	0,047	>25
67	0,069	>25
68	0,23	>25
69	0,033	>25
70	0,014	>25
71	0,003	>25
72	0,050	>25
73	0,48	>25
74	0,052	>25
75	0,007	>25
76	0,22	>25
77	0,23	>25
78	0,056	>25
79a	0,043	>25
79b	0,002	>25
80	0,018	>25
81	0,002	>25
82	0,004	>25
83	0,058	>25
84	0,010	>25

85	0,007	>25
86	0,005	>25
87	0,018	>25
88	0,011	>25
89a	0,19	>25
89b	0,017	>25
90	0,019	>25
91	0,13	>25
92a	0,031	>24
92b	0,17	>25
93	0,012	>25
94	0,080	>25
95	0,022	>25
96	0,005	>25
97	0,055	>25
98	0,008	>25
99	0,004	>25
100	0,003	>25
101	0,014	>25
102	0,009	>25
103	0,006	>25
104	0,007	>25
105a	0,007	>25
105b	0,011	>25
106	0,008	>25
107	0,080	>25
108	0,016	>25
109	0,003	>25
110	0,20	>25
111	0,089	>25
112	0,003	>25
113	0,12	>25
114a	0,022	>25
114b	0,008	>25

115a	0,008	>25
115b	0,007	>25
116a	0,022	>25
116b	>0,35	>25
117	0,010	>25
118	0,013	>25
119a	0,011	>25
119b	0,006	>25
120a	0,007	>25
120b	0,011	>25
121	0,029	>25
122a	0,012	>25
122b	0,009	>25
123	0,019	>25
124a	0,005	>25
124b	0,004	>25
125	0,007	>25
126	0,062	>25
127	0,013	>25
128	0,024	>25
129	0,012	>25
130a	0,018	>25
130b	0,012	>25
131	0,023	>25
132	0,019	>25
133	0,011	>25
134a	0,008	>25
134b	0,007	>25
135	0,005	>25
136	0,016	>25
137	0,006	>25
138	0,029	>25
139	0,016	>25
140	0,062	>25

141a	0,030	>25
141b	н. д.	>25
142a	0,065	>25
142b	>0,125	>25
143	0,024	>25
144a	0,019	>25
144b	0,063	>25
145	0,037	>25
145a	0,014	>25
145b	0,06	>25
146	0,055	>25
147	0,013	>25
148	0,077	>25
149a	>0,125	>25
149b	0,010	>25
150a	>0,125	>25
150b	0,005	>25
151	0,076	>25
152	0,014	>25
153	0,068	>25
153a	>0,125	>25
153b	0,060	>25
154	0,008	>25
155	0,025	>25
156	0,009	>25
157	0,017	>25
158	0,031	>25
159	0,014	>25
160	0,0145	>25
160a	0,077	>25
160b	0,021	>25
161a	0,049	>25
161b	>0,125	>25
161c	0,011	>25

161d	0,011	>25
162	0,003	>25
162a	0,033	>25
162b	0,011	>25
163	>0,125	>25
164	0,012	>25
165	0,068	>25
166	0,056	>25
167	0,041	>25
168	0,025	>25
168a	>0,125	>25
168b	0,015	>25
169	0,017	>25
170a	н. д.	>25
170b	0,007	>25
171	0,008	>25
172	0,074	>25
172a	0,072	>25
172b	0,064	>25
173	0,017	>25
174	0,007	>25
175	0,004	>25
175a	0,021	>22,9
175b	0,003	>25
176	0,004	>25
176a	0,012	>25
176b	н. д.	>25
177	0,008	>25
177a	н. д.	>25
177b	0,004	>25
178	0,016	>25
179	0,021	>25
180	0,005	>25
181	0,008	>25

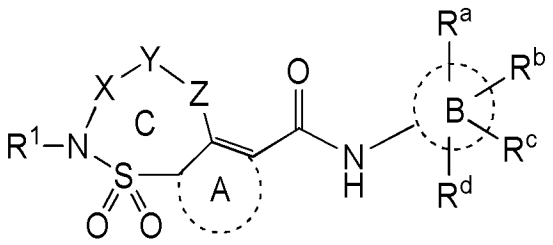
181a	0,035	>25
181b	0,006	>25
182	0,010	>25
183	0,002	>25
184	0,020	>25
185	0,041	>25
186	0,011	>25
187	0,003	>25
188	0,011	>25
189	0,11	>25
190	0,006	>25
191	0,010	>25
192	0,056	>25
192a	0,036	>25
192b	0,024	>25
193	0,006	>25
194	0,006	>25
195	0,007	>25
196	0,065	>25
197	0,011	>25
198	0,011	>25
199	0,015	>25
199a	0,030	>25
199b	0,008	>25
200	0,084	>25
201	0,11	>25
202	0,025	>25
203a	0,094	>25
203b	0,059	>25
204a	>0,125	>25
204b	>0,125	>25
205	0,050	>25
206a	0,013	>25
206b	0,012	>25

207a	0,008	>25
207b	0,005	>25
208a	0,008	>25
208b	0,011	>25
209a	0,060	>25
209b	0,018	>25
210a	0,037	>25
210b	0,034	>25
211	0,007	>25
212	0,007	>25
213a	0,048	>25
213b	0,016	>25
214a	0,12	>25
214b	0,022	>25
215a	0,062	>25
215b	>0,125	>25
216	0,034	>25
217a	0,025	>25
217b	0,10	>25
218a	>0,125	>25
218b	0,079	>25
218c	0,006	>25
218d	0,021	>25
219	н. д.	>25
220a	0,007	>25
220b	0,034	>25
228	>0,5	>25
229	>0,5	>25
230	>0,5	>25
231	>0,5	>25
232	>0,5	>25
233	>0,5	>25
234	>0,5	>25
235	>0,5	>25

236	0,34	>25
237	>0,5	>25
238	0,077	>25
239	>0,5	>25
240	>0,25	>25
241	>0,25	>25
242	>0,13	>25
243	>0,5	>25
244	>0,5	>25
245	>25	>25
246	>0,13	>25
247	>0,13	>25

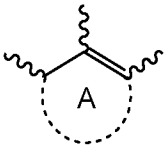
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I-A),



(I-A),

или его стереоизомерная или таутомерная форма, где



представляет собой моноциклический 5- или 6-членный арил, необязательно содержащий один или два гетероатома, при этом такой арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_3алкила, в частности, метила, C_3-C_4циклоалкила, -CN и галогена;

представляет собой 6-членный арил, необязательно содержащий один атом азота;

X представляет собой $-CR^2R^3-$;

Y представляет собой C_1-C_7алкандиил или C_2-C_7алкендиил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_4алкила, фтора и -OH;

Z представляет собой гетероатом, предпочтительно NH или кислород и более предпочтительно кислород, или одинарную связь;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, $-CHF_2$, $-CF_2$-метила, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -CN, C_3-C_4циклоалкила и -C_1-C_4алкила;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_{10}алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора и оксо;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода; C_1-C_{10}алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо и -C(=O)OC_1-C_4алкила; C_1-C_3алкил-R^7; C_2-C_4алкинила; 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; и моноциклического арила, необязательно содержащего один или два гетероатома; при этом каждый из C_1-C_3алкил-R^7, 3-7-членного насыщенного кольца или моноциклического арила необязательно замещен одним или несколькими заместителями R^8;

R^3 представляет собой водород или C_{1-6}алкил, необязательно замещенный -OH; в частности, водород или метил;

или R^2 и R^3 взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного насыщенного кольца, необязательно содержащего один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N, и необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила, бензила и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

R^7 представляет собой моноциклический арил, необязательно содержащий один или два гетероатома и необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-3}алкила; 3-7-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, S и N; или -NR^9R^{10};

при этом каждый из R^9 и R^{10} независимо выбран из водорода и C_1-C_3алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, представляющими собой атом фтора;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, фтора, метокси, оксо, -C(=O)OC_1-C_4алкила, C_1-C_4алкилоксиС$_1$-C_4алкилокси и C_1-C_4алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из фтора и/или -OH;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

По доверенности

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/065488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D513/04 C07D515/04 C07D291/08 C07D515/20 C07D513/20
A61K31/407 A61P31/20
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2014/033176 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 6 March 2014 (2014-03-06) the whole document scheme 2, page 28; claims 1,11-13 -----	1-21
A	WO 2014/184350 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 20 November 2014 (2014-11-20) the whole document schemes 5,5a, pages 29-30; claims 1,13-15 -----	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 July 2016	10/08/2016

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/065488

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014033176 A1	06-03-2014	AR 092269 A1	08-04-2015
		AR 092270 A1	08-04-2015
		AU 2013307331 A1	19-02-2015
		AU 2013307337 A1	19-02-2015
		CA 2880699 A1	06-03-2014
		CA 2881057 A1	06-03-2014
		CN 104812743 A	29-07-2015
		CN 104902885 A	09-09-2015
		EA 201590450 A1	30-07-2015
		EA 201590457 A1	30-06-2015
		EP 2890375 A1	08-07-2015
		EP 2890688 A1	08-07-2015
		GT 201500020 A	31-12-2015
		HK 1208465 A1	04-03-2016
		HK 1210030 A1	15-04-2016
		JP 2015531773 A	05-11-2015
		JP 2015533782 A	26-11-2015
		KR 20150046089 A	29-04-2015
		KR 20150046090 A	29-04-2015
		PH 12015500317 A1	06-04-2015
		PH 12015500387 A1	27-04-2015
		SG 11201501359T A	30-03-2015
		SG 11201501362P A	30-03-2015
		TW 201422573 A	16-06-2014
		TW 201422574 A	16-06-2014
		US 2015266890 A1	24-09-2015
		US 2015274653 A1	01-10-2015
		UY 34992 A	28-02-2014
		UY 34993 A	28-02-2014
		WO 2014033170 A1	06-03-2014
		WO 2014033176 A1	06-03-2014
WO 2014184350 A1	20-11-2014	AU 2014267220 A1	05-11-2015
		CA 2909348 A1	20-11-2014
		CL 2015003370 A1	27-05-2016
		CN 105452220 A	30-03-2016
		EP 2997011 A1	23-03-2016
		JP 2016518434 A	23-06-2016
		KR 20160008574 A	22-01-2016
		PH 12015502579 A1	29-02-2016
		SG 11201509428P A	30-12-2015
		TW 201522305 A	16-06-2015
		US 2016115125 A1	28-04-2016
		UY 35573 A	28-11-2014
		WO 2014184350 A1	20-11-2014