

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192366 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.11.23

(22) Дата подачи заявки  
2020.03.03

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 498/14 (2006.01)  
C07D 498/22 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01)

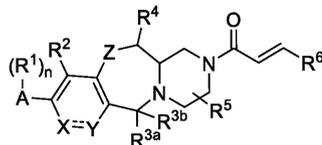
(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ СРЕДСТВ

(31) 62/813,885; 62/951,146  
(32) 2019.03.05; 2019.12.20  
(33) US  
(86) PCT/EP2020/055551  
(87) WO 2020/178282 2020.09.10  
(71) Заявитель:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:  
Кеттл Джейсон Грант, Симпсон Иэн,  
Филлипс Кристофер, Бойд Скотт,  
Стьюард Оливер Росс, Боднарчук  
Майкл Стивен, Кассар Дойл Джозеф,  
Пайк Курт Гордон (GB)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее описание относится к соединениям формулы (A)



(A),

и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее описание также относится к способам и промежуточным соединениям, применяемым для их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении нарушений, связанных с пролиферацией клеток.

A1

202192366

202192366

A1

## КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОРАКОВЫХ СРЕДСТВ

Настоящее описание относится к определенным конденсированным трициклическим соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые подавляют белки RAS с мутацией G12C и, следовательно, демонстрируют противораковую активность. Настоящее описание также относится к применению указанных конденсированных трициклических соединений и их фармацевтически приемлемых солей в способах лечения организма человека или животного, например в предупреждении или лечении рака. Настоящее описание также относится к способам и промежуточным соединениям, вовлеченным в получение указанных конденсированных трициклических соединений, и к фармацевтическим композициям, содержащим их.

Гены KRAS, NRAS и HRAS кодируют ряд близкородственных небольших GTPазных белков KRas, NRas и HRas, обобщенно называемых в данном документе белками Ras или Ras, которые характеризуются 82-90% общей идентичностью последовательности. Белки Ras являются важными компонентами сигнальных путей, передающих сигналы от рецепторов клеточной поверхности для регуляции клеточных пролиферации, выживания и дифференцировки. Ras функционирует как молекулярный переключатель, состояния которого циклически переключаются между неактивным состоянием при связывании с GDP и активным состоянием при связывании с GTP. Цикл GDP/GTP Ras строго регулируется в клетках факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), такими как Sos1 и Sos2, которые способствуют обмену GDP на GTP, и активирующими GTPазу белками (GAP), такими как NF-1 и p120RasGAP, которые стимулируют собственную GTPазную активность Ras, гидролизуя GTP до GDP.

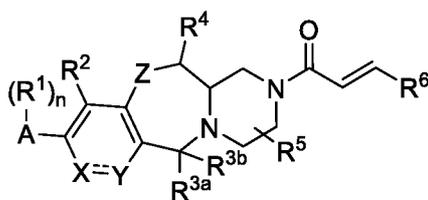
Белки Ras характеризуются длиной, составляющей 188-189 аминокислот, и содержат высококонсервативный N-концевой G-домен, содержащий р-петлевою область, которая связывает нуклеотид, и области переключения I и переключения II, которые являются важными для взаимодействий регуляторных и эффекторных белков. C-концевая область белков Ras является более изменяющейся и содержит элементы, которые регулируют ассоциацию Ras с мембраной, включая мотив, представляющий собой консервативный карбоксильный терминальный CAXX-бокс, который необходим для посттрансляционных модификаций, представляющих собой пренилирование. При связывании с GTP области переключения I и переключения II Ras подвергаются конформационному изменению, которое делает возможным его взаимодействие с эффекторными белками и их активацию для регуляции нижележащих сигнальных путей. Лучшее всего охарактеризованным эффектором Ras является серин/треониновая киназа Raf, которая регулирует активность пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). Путь PI3K представляет собой другой важный эффекторный путь после Ras, при этом каталитическая субъединица p110 фосфоинозитид-3-киназ класса I взаимодействует с Ras. Также были описаны другие эффекторы Ras, в том числе RalGDS, Tiam1, PLC-ε и Rassf1 (Cox, et al. Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13:828-851).

Мутации RAS часто обнаруживаются при раке, и примерно 30% всех случаев рака у человека характеризуются наличием мутации в генах KRAS, NRAS или HRAS. Онкогенный Ras, как правило, но не только, ассоциирован с мутациями по глицину 12, глицину 13 или глутамину 61 в Ras. Эти остатки расположены в активном сайте Ras, и мутации ослабляют собственную и/или катализируемую GAP GTPзную активность, содействуя образованию связанного с GTP Ras и aberrантной активации нижележащих эффекторных путей. KRAS представляет собой наиболее часто подвергаемый мутациям ген RAS при раке, за которым идет NRAS, а затем HRAS. Существует несколько типов опухолей, при которых проявляется высокая частота активирующих мутаций в KRAS, в том числе рак поджелудочной железы (~90% встречаемость), колоректальный рак (~40% встречаемость) и немелкоклеточный рак легкого (~30% встречаемость). Мутации KRAS также обнаружены при других типах рака, в том числе множественной миеломе, раке матки, раке желчных протоков, раке желудка, раке мочевого пузыря, диффузной В-крупноклеточной лимфоме, рабдомиосаркоме, плоскоклеточной карциноме кожи, раке шейки матки, герминогенном раке яичка и других.

Мутации глицина на цистеин при остатке 12 в Ras (мутация G12C) вызваны трансверсией оснований G.C на T.A в кодоне 12, мутация, обычно обнаруживаемая в генах RAS, которая составляет 14% всех мутаций KRAS, 2% всех мутаций NRAS и 2% всех мутаций HRAS среди типов рака. Мутация G12C особенно часто встречается при мутантном по KRAS немелкоклеточном раке легкого, при этом примерно в половине случаев имеется данная мутация, что ассоциировано с ДНК-аддуктами, образованными в результате воздействия табачного дыма. Мутация G12C ассоциирована не только с раком легкого, а также обнаруживается при других мутантных по RAS типах рака, включая 8% всех случаев мутантного по KRAS колоректального рака.

До настоящего времени отсутствовали ингибиторы белков Ras с мутацией G12C, которые были бы одобрены для терапевтического применения. Следовательно, существует необходимость в новых ингибиторах белков Ras с мутацией G12C, которые обладают требуемыми фармацевтическими свойствами, обеспечивающими пригодность для клинического применения. Было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим описанием обладают противоопухолевой активностью, применимы в ингибировании неконтролируемой клеточной пролиферации, которая возникает в результате злокачественного заболевания. Соединения в соответствии с настоящим описанием обеспечивают противоопухолевый эффект, как минимум, действуя как ингибиторы белков Ras с мутацией G12C.

В соответствии с первым аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (A):



(A),

где:

A представляет собой фенильную или бициклическую гетероарильную группу;

X и Y соединены двойной связью, и i) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, ii) X представляет собой N, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, или iii) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой N; или

X и Y совместно представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>; или

X и Y представляют собой смежные атомы кольца необязательно замещенного 5- или 6-членного N-гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным Z, и X и Y одновременно представляют собой C или представляют собой C и N;

Z представляет собой O, NH, или NMe;

R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl, Br, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CH<sub>2</sub>OMe, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила; n равняется 0, 1, 2 или 3;

R<sup>2</sup> представляет собой H, F, Cl, CCH, CMe, CN, Br, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OMe или OEt;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> совместно представляют собой =O, или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>5</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>6</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

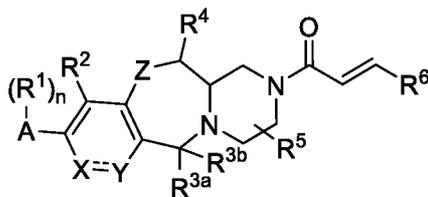
R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбраны из H, F, Cl, CCH, CC(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), CCCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CCCH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), CN, Me, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, OH, OMe, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>дейтероалкил), O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил), O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>OMe, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-пиридил) или необязательно замещенного 3-, 4-, 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла; или

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла;

R<sup>9</sup> выбран из H, Me, Et, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (I):



(I),

где

A представляет собой фенильную или бициклическую гетероарильную группу;

X и Y соединены двойной связью, и i) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, ii) X представляет собой N, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, или iii) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой N; или

X и Y совместно представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>; или

X и Y представляют собой смежные атомы кольца необязательно замещенного 5- или 6-членного N-гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным Z, и X и Y одновременно представляют собой C или представляют собой C и N;

Z представляет собой O, NH, или NMe;

R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl, Br, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CH<sub>2</sub>OMe, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

R<sup>2</sup> представляет собой H, F, Cl, CCH, CCMe, CN, Br, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OMe или OEt;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> совместно представляют собой =O, или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>5</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>6</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> выбраны из H, F, Cl, CCH, CN, Me, OH, OMe, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила или необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла; или

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла;

R<sup>9</sup> выбран из H, Me, Et, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (A) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В дополнительном аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (A) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения рака посредством введения пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (A) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (A) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы (A) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного препарата, например лекарственного препарата для лечения рака.

В дополнительном аспекте предусмотрен набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (A) или формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции для его применения в лечении рака.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ изготовления соединения формулы (A) или формулы (I).

Соединения формулы (A), например соединения формулы (I), содержат [6,7,6]-трициклическое ядро, в котором ароматическое кольцо, содержащее группы X и Y, соединено с пиперазином посредством мотива 1,4-дiazепан (Z равняется N) или 1,4-оксазепан (Z равняется O). Кроме того, группа A, которая выбрана из фенила и бициклического гетероарила, соединена посредством биарильной связи с ароматическим кольцом, содержащим группы X и Y. С учетом природы групп R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и X, вращение вокруг биарильной связи ограничено и соединения формулы (I), в результате, могут существовать в стабильных атропоизомерных формах. Акриламидный мотив соединен с трициклическим ядром посредством немостикового атома азота пиперазина.

Было обнаружено, что соединения формулы (A), например соединения формулы (I), обладают сильной противоопухолевой активностью, которая, как считается, является следствием ингибирования белков Ras с мутацией G12C, которые являются ключевыми медиаторами пролиферации и выживания для некоторых опухолевых клеток. Более подробно, считается, что соединения в соответствии с настоящим описанием взаимодействуют с Ras с мутацией G12C и затем ковалентно связываются с ним посредством акриламидного мотива, соединенного с пиперазином формулы (I). При связывании с Ras с мутацией G12C соединения в соответствии с настоящим описанием (которые описаны в данном документе) уменьшают или практически устраняют способность белков Ras с G12C достигать их активной пропролиферативной/прожизнеобеспечивающей конформации.

Соединения в соответствии с настоящим описанием обладают хорошими физико-химическими свойствами, которые указывают на то, что они будут пригодными для перорального введения людям для достижения терапевтического эффекта. Например, в дополнение к своей способности ингибировать белки Ras с мутацией G12C, соединения в соответствии с настоящим описанием обладают хорошими профилями растворимости и относительно низкой молекулярной массой по сравнению с известными ингибиторами этой мутантной формы Ras. Как описано дополнительно в данном документе, стереохимические конфигурации соединений по настоящему описанию и, в

частности, их атропоизомерная форма, являются ключевыми детерминантами ингибирующей активности Ras. Примечательно, что соединения в соответствии с настоящим описанием демонстрируют селективный ингибирующий эффект в отношении белков Ras с мутацией G12C относительно Ras дикого типа.

В дополнение к их ингибирующим свойствам RasG12C, было обнаружено, что определенные соединения в соответствии с настоящим описанием обладают физико-химическими свойствами, которые указывают на то, что они будут способны преодолеть гематоэнцефалический барьер, что является особенно преимущественным свойством при лечении пациентов с первичными опухолями, экспрессирующими RasG12C, которые метастазировали в мозг с образованием метастазов в головном мозге, или которые характеризуются склонностью к метастазированию в головной мозг. В доклинических исследованиях было подтверждено, что иллюстративные соединения формулы (A), например соединения формулы (I), не являются субстратами для P-gp или BCRP человека. Кроме того, в исследованиях *in vivo* показано, что выбранные соединения формулы (I) демонстрируют значения К<sub>рцп</sub> у крыс, указывающие на хорошее распределение в головном мозге. Хорошие свойства проницаемости BBB и, следовательно, потенциал для лечения опухолей, которые характеризуются склонностью к метастазированию в головной мозг, также демонстрируются коэффициентами эффлюкса, измеренными в клетках Мадин-Дарби почки собаки (MDCK), трансфицированных двумя белками, MDR1 (Pgp) и BCRP (клетки MDCK\_MDR1\_BCRP). В частности, было доказано, что соединения, в которых R<sup>7</sup> или R<sup>8</sup> представляет собой этинил (т. е. -CCH) или CСMe, обладают хорошими свойствами проницаемости гематоэнцефалического барьера, например соединения, в которых R<sup>7</sup> и/или R<sup>8</sup> представляют собой этинил, или CСMe и R<sup>2</sup> представляют собой F или Cl, обладают хорошими свойствами проницаемости BBB и являются высокоактивными ингибиторами RasG12C. Определенные соединения, содержащие группу R<sup>8</sup>, которая представляет собой группу CСMe, демонстрируют сниженный клиренс согласно оценкам посредством анализов *in vitro*.

Соответственно, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть ценными в качестве противоопухолевых средств. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть ценными в качестве селективных ингибиторов пролиферации, выживаемости, подвижности, распространения и инвазивности раковых клеток млекопитающих, которые экспрессируют Ras с мутацией G12C. В связи с их способностью к ингибированию Ras с мутацией G12C лечение субъекта соединением в соответствии с настоящим описанием может приводить к ингибированию роста опухоли, вызывать регрессию опухоли и/или подавлять образование метастазов и/или рост метастатической опухоли. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть ценными в качестве антипролиферативных и антиинвазивных средств при сдерживании распространения и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли. В частности, соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть применимы в предупреждении или лечении тех опухолей,

которые являются чувствительными к ингибированию Ras с мутацией G12C и которые участвуют в клеточной передаче сигнала, приводя к пролиферации и выживанию опухолевых клеток.

Соответственно, также предусмотрен способ обеспечения селективного ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C, например в лечении опухолей, экспрессирующих Ras с мутацией RasG12C, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В данном документе описаны соединения, которые способны связываться с Ras с мутацией G12C. Посредством биохимического и клеточного анализов показано, что соединения в соответствии с настоящим описанием являются высокоактивными веществами, связывающими белок Ras с мутацией G12C и, следовательно, они могут быть применимыми в лечении нарушений, опосредованных мутациями G12C KRas, NRas или HRas, в частности в лечении видов рака, при которых экспрессируются белки KRas, NRas или HRas с мутацией G12C, таких как рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак матки, рак желчных протоков, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, герминогенный рак яичка, и немелкоклеточный рак легкого, и множественная миелома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, рабдомиосаркома и плоскоклеточная карцинома кожи.

Настоящее описание также относится к способам изготовления указанных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, к способам лечения, включающим введение указанных соединений пациентам, например людям, нуждающимся в этом, к применению соединений формулы (I) для изготовления лекарственных препаратов, например для применения в лечении пациента, страдающего гиперпролиферативным заболеванием, таким как рак.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют аналогичное значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Например, в *Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology*, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; *The Dictionary of Cell and Molecular Biology*, 3rd ed., 1999, Academic Press и *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*, Revised, 2000, Oxford University Press обеспечиваются специалистом общим словарем многих терминов, используемых в настоящем изобретении.

Для более легкого понимания настоящего описания некоторые термины конкретно определены ниже. Кроме того, определения изложены по мере необходимости по всему подробному описанию.

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, которая принята согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к препарату, который находится в такой форме, которая обеспечивает биологическую активность активного ингредиента, и который не содержит дополнительных компонентов, которые неприемлемо токсичны для субъекта, которому будут вводить композицию. Такие композиции могут быть стерильными. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим описанием будет содержать соединение формулы (A), например соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Такие термины как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить", или "облегчение", или "облегчать" относятся как к (1) терапевтическим мерам, посредством которых излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения и/или останавливают его прогрессирование, так и к (2) профилактическим или предупредительным мерам, посредством которых предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, к нуждающимся в лечении относят тех, у кого уже имеется нарушение; тех, кто предрасположен к развитию нарушения, и тех, у кого необходимо предупредить развитие нарушения. В определенных аспектах субъекта успешно "лечат" от рака в соответствии со способами по настоящему изобретению, если пациент характеризуется, например, полной, частичной или временной ремиссией определенного типа рака.

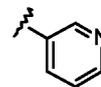
Термин "субъект" относится к любому животному (например млекопитающему), в том числе без ограничения к людям, отличным от человека приматам, грызунам и т. п., которое будет реципиентом конкретного лечения. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении субъекта-человека.

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам как с линейной, так и с разветвленной цепью, содержащим определенное количество атомов углерода. Используемый в данном документе термин "дейтероалкил" относится к алкильным группам, в которых один или несколько атомов водорода, необязательно все, замещены атомами дейтерия. Термин "циклоалкил" относится к насыщенному карбоциклу.

Термин "ацетиленил" относится к этинильному радикалу, т. е. группе  $-C\equiv C\text{H}$ .

В данном описании префикс  $C_x-C_y$ , используемый в терминах, таких как  $C_x-C_y$ алкил и т. п., где  $x$  и  $y$  представляют собой целые числа, указывает на числовой диапазон атомов углерода, которые присутствуют в группе. Например,  $C_1-C_4$ алкил включает метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил, в то время как примеры  $C_1-C_3$ алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил и изопропил.  $C_1-C_4$ алкоксигруппы включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Примеры  $C_1-C_3$ алкоксигрупп включают метокси, этокси, *n*-пропокси и изопропокси. Примеры  $C_1-C_3$ фторалкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 1,1-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Примеры  $C_1-C_3$ фторалкоксигрупп включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 2,2,2-

трифторэтоксид. Группа  $-O(C_1-C_3\text{дейтериоалкил})$  представляет собой частично или полностью дейтерированную *O*-метильную, *O*-этильную или *O*-*n*-пропильную или *O*-*изо*пропильную группу.  $C_3-C_6$ циклоалкильная группа относится к циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной или циклогексильной группе. 2-пиридилная группа представляет собой кольцо пиридина,



соединенное связью в положении мета с *N*-атомом пиридина, т. е. группу

Если не указано конкретно, связывающие атом или группа могут представлять собой любой подходящий атом этой группы; например, пропил включает проп-1-ил и проп-2-ил.

Если не указано иное, галоген выбран из Cl, F, Br и I, обычно из Cl, F или Br, или Cl и F.

Как отмечено выше, группа *A* может представлять собой фенильную группу или бициклическую гетероарильную группу. Бициклическая гетероарильная группа в данном контексте представляет собой ароматическую группу, содержащую два конденсированных кольца и содержащую 1, 2, 3 или 4 атома N, или один атом O, или один атом S, или 1 атом N и один атом S, или 1 атом N и один атом O, или 2 атома N и один атом S, или 2 атома N и один атом O. Бициклические гетероарильные группы включают такие группы, в которых оба конденсированных кольца являются ароматическими, или в которых одно конденсированное кольцо является ароматическим, а другое конденсированное кольцо является частично или полностью насыщенным. Указанное частично или полностью насыщенное конденсированное кольцо также может содержать карбонильную группу. Примеры подходящих бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензофуранил, бензотиенил, бензоксазол, бензимидазол, бензотриазол, индазол, азаиндолил, азаиндазол, пирроло[1,2-*b*]пиридазинил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил и нафтиридинил.

Как отмечено выше, группы *X* и *Y* в соединениях формулы (I) могут представлять собой смежные атомы кольца 5- или 6-членного N-гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным *Z*, и оба представляют собой C или представляют собой C и N. Термин 5- или 6-членный N-гетероцикл относится к насыщенным или ненасыщенным, например ароматическим 5- или 6-членным кольцам, содержащим по меньшей мере один атом азота и до двух дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S. 5-членный N-гетероцикл, конденсированный с ароматическим кольцом, замещенным *Z*, может быть выбран из пиррола, имидазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, оксазола, изоксазола, оксадиазола, тиазола и изотиазола и его частично насыщенных эквивалентов. 6-членный N-гетероцикл, конденсированный с ароматическим кольцом, замещенным *Z*, может быть выбран из пиридина, пиридазина, пиримидина и пиразина. 5- или 6-членный N-гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из  $C_1-C_3$ алкила,  $C_1-C_3$ фторалкила,  $C_1-C_3$ алкокси, Cl, F, CN, OH, OMe,

OEt, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкила, необязательно замещенного OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe или NMe<sub>2</sub>.

Как отмечено выше, группы R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> в соединениях формулы (I) могут быть необязательно замещены 5- или 6-членным карбоциклом или гетероциклом. Термин "необязательно замещенный 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл" относится к насыщенному или ненасыщенному, например ароматическому, кольцу, содержащему до трех гетероатомов, выбранных из O, N и S. 5-членный гетероцикл может быть выбран из пиррола, имидазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, оксазола, изоксазола, 1,2,3-оксадиазола, тиазола, изотиазола и их частично или полностью насыщенных эквивалентов. 6-членный гетероцикл может быть выбран из пиридина, пиридазина, пиримидина и пиазина. 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, необязательно замещенного OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe или NMe<sub>2</sub>.

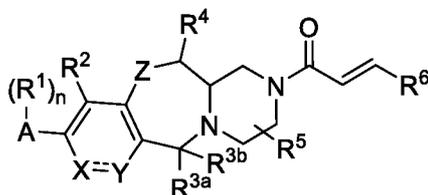
Как отмечено выше, в случае, где группы R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> обе присутствуют в соединениях формулы (A), например в соединениях формулы (I), они могут быть объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным Z. Необязательно замещенный 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл может быть насыщенным или ненасыщенным. 5- или 6-членный карбоцикл или гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, Cl, F, CN, OH, OMe, OEt, NH<sub>2</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, необязательно замещенного OH, OMe, NH<sub>2</sub>, NHMe или NMe<sub>2</sub>. В случае, где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием 5-членного кольца, совместно они могут представлять собой C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>O, COC, C<sub>2</sub>N, CNC, CNO, NCO, CNS или цепь NCS. В случае, где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием 6-членного кольца, совместно они могут представлять собой C<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>O, COC<sub>2</sub>, OC<sub>2</sub>O, C<sub>3</sub>N, C<sub>2</sub>NC, NCNC, CNNC или цепь NCCN. Цепи атомов R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> ковалентно связаны и замещены водородом или необязательными заместителями для насыщения их нормальной валентности.

Во избежание неоднозначности, если несколько заместителей независимо выбраны из данной группы, то выбранные заместители могут предусматривать одинаковые заместители или разные заместители из данной группы. Только в качестве примера, где кольцо A представляет собой фенил, замещенный (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub>, и где n равняется 2, два заместителя R<sup>1</sup> могут быть одинаковыми, например оба могут представлять собой фтор, или могут быть разными, например один может представлять собой фтор и один гидроксид.

Дополнительно во избежание неоднозначности толкования применение "~~~~" в формулах в настоящем описании обозначает точку присоединения между различными группами.

Если любой вариант осуществления в пределах настоящего описания включает группу, которая называется "необязательно замещенной", то дополнительный вариант осуществления будет включать тот вариант осуществления, где указанная группа является незамещенной.

В соответствии с первым аспектом настоящего описания предусмотрено соединение формулы (A):



(A),

где

A представляет собой фенильную или бициклическую гетероарильную группу;

X и Y соединены двойной связью, и i) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, ii) X представляет собой N, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, или iii) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой N; или

X и Y совместно представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>; или

X и Y представляют собой смежные атомы кольца необязательно замещенного 5- или 6-членного N-гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным Z, и X и Y одновременно представляют собой C или представляют собой C и N;

Z представляет собой O, NH, или NMe;

R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl, Br, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CH<sub>2</sub>OMe, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила; n равняется 0, 1, 2 или 3;

R<sup>2</sup> представляет собой H, F, Cl, CCH, CMe, CN, Br, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OMe или OEt;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> совместно представляют собой =O, или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>5</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>6</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбраны из H, F, Cl, CCH, CC(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), CCCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CCCH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), CN, Me, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, OH, OMe, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>дейтероалкил), O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил), O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>OMe, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-пиридил) или необязательно замещенного 3-, 4-, 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла; или

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла;

R<sup>9</sup> выбран из H, Me, Et, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

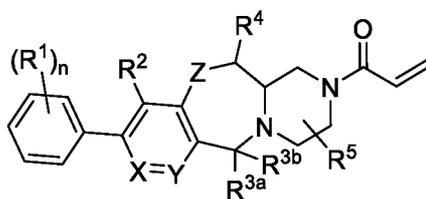
В вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (Aa), в котором  $R^6$  представляет собой H.

В вариантах осуществления соединение формулы (A) или (Aa) представляет собой соединение формулы (Ab), в котором  $R^5$  представляет собой H.

В вариантах осуществления соединение формулы (A), (Aa) или (Ab) представляет собой соединение формулы (Ac), в котором  $R^4$  представляет собой H.

В вариантах осуществления соединение формулы (A), (Aa), (Ab) или (Ac) представляет собой соединение формулы (Ad), в котором A представляет собой фенил.

В вариантах осуществления соединение формулы (A) представляет собой соединение формулы (Ae)



(Ae).

В вариантах осуществления соединение формулы (Ae) представляет собой соединение формулы (Af), в котором  $R^5$  представляет собой H.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ae) или (Af) представляет собой соединение формулы (Ag), в котором  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляют собой H.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ae) или (Af) представляет собой соединение формулы (Ah), в котором  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  совместно представляют собой  $=O$ .

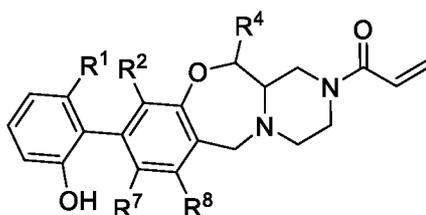
В вариантах осуществления соединение формулы (Ae), (Af), (Ag) или (Ah) представляет собой соединение формулы (Ai), в котором Z представляет собой O.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ae), (Af), (Ag), (Ah) или (Ai) представляет собой соединение формулы (Aj), в котором  $R^2$  выбран из F или Cl.

В вариантах осуществления соединение формулы (Ae), (Af), (Ag), (Ah), (Ai) или (Aj) представляет собой соединение формулы (Ak), в котором n равняется 2 или 3, и по меньшей мере 2 заместителя  $R^1$  находятся в орто-положении относительно биарильной связи.

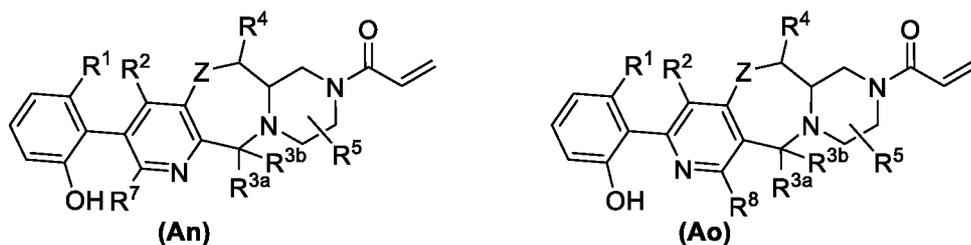
В вариантах осуществления соединение формулы (Ae), (Af), (Ag), (Ah), (Ai), (Aj) или (Ak) представляет собой соединение формулы (Al), в котором по меньшей мере одна группа  $R^1$  представляет собой OH.

В вариантах осуществления соединение формулы (A), (Ae), (Af), (Ag), (Ai), (Aj), (Ak) или (Al) представляет собой соединение формулы (Am)



(Am).

В вариантах осуществления соединение формулы (A), (Ae), (Af), (Ag), (Ah), (Ai), (Aj), (Ak) или (Al) представляет собой соединение формулы (An) или (Ao).

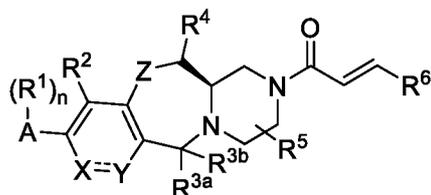


В вариантах осуществления соединение формулы (A), (Ae), (Af), (Ag), (Ah), (Ai), (Aj), (Ak) или (Al) представляет собой соединение формулы (Ar), в котором X и Y представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>.

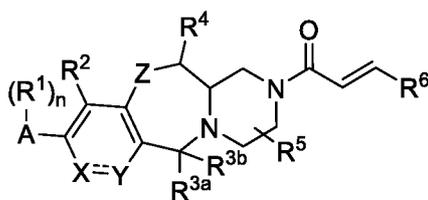
В вариантах осуществления соединение формулы (A), (Ae), (Af), (Ag), (Ah), (Ai), (Aj), (Ak) или (Al) представляет собой соединение формулы (Aq), в котором X и Y представляют собой смежные атомы кольца необязательно замещенного пиррола, имидазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, оксазола, изоксазола, 1,2,3-оксадиазола, триазола или изотиазола.

В вариантах осуществления соединение формулы (Aq) представляет собой соединение формулы (Ar), в котором необязательный заместитель на 5-членном кольце, содержащий X и Y, выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, ОС<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкила, OMe, OH, F и Cl.

В вариантах осуществления соединение формулы (A) от (Aa) до (Ar) характеризуется стереохимией, показанной ниже



Как указано выше, настоящее описание предусматривает соединение формулы (I):



(I),

где

A представляет собой фенильную или бициклическую гетероарильную группу;

X и Y соединены двойной связью, и i) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, ii) X представляет собой N, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, или iii) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой N; или

X и Y совместно представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>; или

X и Y представляют собой смежные атомы кольца необязательно замещенного 5- или 6-членного N-гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным Z, и X и Y одновременно представляют собой C или представляют собой C и N;

Z представляет собой O, NH, или NMe;

R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl, Br, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CH<sub>2</sub>OMe, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

n равняется 0, 1, 2 или 3;

R<sup>2</sup> представляет собой H, F, Cl, CCH, CMe, CN, Br, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OMe или OEt;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> совместно представляют собой =O, или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>5</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>6</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> выбраны из H, F, Cl, CCH, CN, Me, OH, OMe, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила или необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла; или

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла;

R<sup>9</sup> выбран из H, Me, Et, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

или его фармацевтически приемлемую соль.

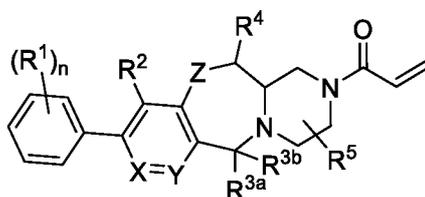
В вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia), в котором R<sup>6</sup> представляет собой H.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia) представляет собой соединение формулы (Ib), в котором R<sup>5</sup> представляет собой H.

В вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia) или (Ib) представляет собой соединение формулы (Ic), в котором R<sup>4</sup> представляет собой H.

В вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia), (Ib) или (Ic) представляет собой соединение формулы (Id), в котором А представляет собой фенил.

В вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie)



(Ie).

В вариантах осуществления соединения формулы (Ie) представляет собой соединение формулы (If), в котором R<sup>5</sup> представляет собой H.

В вариантах осуществления соединения формулы (Ie) или (If) представляет собой соединение формулы (Ig), в котором R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой H.

В вариантах осуществления соединения формулы (Ie) или (If) представляет собой соединение формулы (Ih), в котором R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> совместно представляют собой =O.

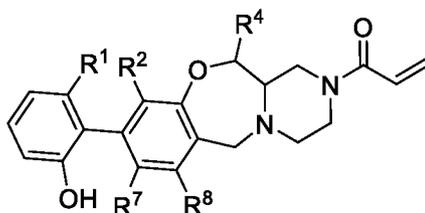
В вариантах осуществления соединения формулы (Ie), (If), (Ig) или (Ih) представляет собой соединение формулы (Ii), в котором Z представляет собой O.

В вариантах осуществления соединения формулы (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (Ii) представляет собой соединение формулы (Ij), в котором R<sup>2</sup> выбран из F или Cl.

В вариантах осуществления соединения формулы (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) или (Ij) представляет собой соединение формулы (Ik), в котором n равняется 2 или 3, и по меньшей мере 2 заместителя R<sup>1</sup> находятся в орто-положении относительно биарильной связи.

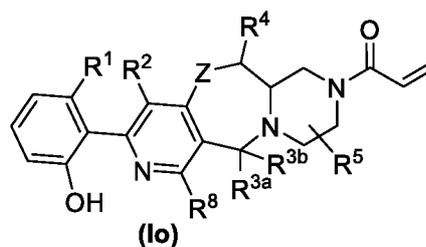
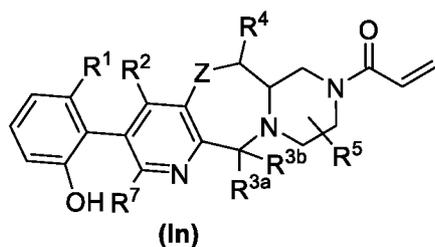
В вариантах осуществления соединения формулы (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij) или (Ik) представляет собой соединение формулы (II), в котором по меньшей мере одна группа R<sup>1</sup> представляет собой OH.

В вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) или (II) представляет собой соединение формулы (Im)



(Im).

В вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) или (II) представляет собой соединение формулы (In) или (Io)

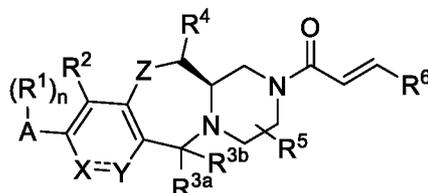


В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) или (Il) представляет собой соединение формулы (Ip), в котором X и Y представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>.

В вариантах осуществления соединение формулы (I), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) или (Il) представляет собой соединение формулы (Iq), в котором X и Y являются смежными атомами кольца необязательно замещенного пиррола, имидазола, пиразола, 1,2,3-триазола, 1,2,4-триазола, оксазола, изоксазола, 1,2,3-оксадиазола, тиазола или изотиазола.

В вариантах осуществления соединение формулы (Iq) представляет собой соединение формулы (Ir), в котором необязательный заместитель на 5-членном кольце, содержащий X и Y, выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила, ОС<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкила, OMe, OH, F и Cl.

В вариантах осуществления соединение формулы (I) от (Ia) до (Ir) характеризуется стереохимией, показанной ниже



В одном варианте осуществления соединение формулы (A) выбрано из

(12a*S*)-2-акрилоил-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-она;

1-((12a*S*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;

1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она;

(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она;

1-((12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;

(12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она;

1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1H-имидазол-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрила;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1H-пиразол-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-((12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она;

(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она;

1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

8-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохинолин-1(2H)-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aS)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aR)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-этил-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

1-[(12aR)-9-(2-бром-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8-хлор-10-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8-хлор-10-этинил-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-этинил-8-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(6aR)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6a,7,8,9,10,12-октагидро-1H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-1-она;

1-[(6aR)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(6aR)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-(проп-2-еноил)-2,6,6a,7,8,9,10,12-октагидро-1H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-1-она;

1-[(8aR)-6-хлор-5-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8a,9,11,12-тетрагидро-14H-пиразино[2,1-c][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-10(8H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она; и

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-8-этинил-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-c]пиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-c]пиридо[2,3-f][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она; и

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

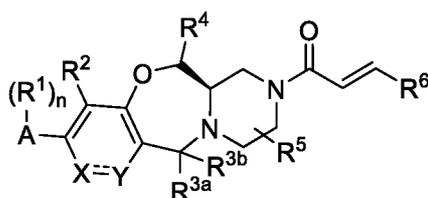
1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она; и

1-((6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12Н-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-8(6H)-ил)проп-2-ен-1-она;  
или их фармацевтически приемлемой соли.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения в соответствии с настоящим описанием содержат биарильную связь между кольцом А и кольцом, содержащим X и Y.

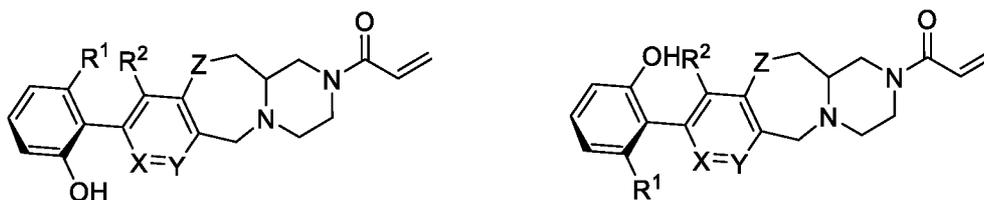
Заявления, относящиеся к соединениям формулы (I) в данном документе ниже, относятся в равной части к соединениям формулы (A).

Соединения формулы (A), например соединения формулы (I), содержат или несколько хиральных центров, например при мостиковом углероде, с которым соединен акриламид, и кольцо, содержащее Z, и специалисту будет ясно, что соединения формулы (A), например соединения формулы (I), могут быть получены, выделены и/или поставлены при наличии или без наличия, помимо того, одной или нескольких других возможных стереоизомерных форм соединения формулы (A) в любых относительных долях. Получение стереоизомерно обогащенных/стереоизомерно чистых соединений можно осуществлять посредством стандартных методик органической химии, которые хорошо известны из уровня техники, например, посредством синтеза из стереоизомерно обогащенных или стереоизомерно чистых исходных материалов, применения соответствующих стереоизомерно обогащенных или стереоизомерно чистых катализаторов в ходе синтеза и/или посредством разделения рацемической или частично обогащенной смеси стереоизомеров, например посредством хиральной хроматографии. В предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с настоящим описанием находятся в (R)-конфигурации, если Z представляет собой O, как показано ниже.



В частности, соединения формулы (I) могут обладать аксиальной хиральностью по причине ограниченного вращения вокруг биарильной связи между А и кольцом, содержащим X и Y, и как таковые могут существовать в виде смесей атропоизомеров с энантиомерным избытком, составляющим от приблизительно 0% до более 98% е.е. Если соединение является чистым атропоизомером, то стереохимия для каждого хирального центра может быть указана либо как *aR*, либо как *aS*. Такие обозначения также можно применять для смесей, которые обогащены одним атропоизомером. Исключительно для примера, следующий фрагмент может демонстрировать атропоизомерию и его можно разделить на атропоизомеры *aR* и *aS* посредством хиральной хроматографии. В качестве иллюстрации, два атропоизомера соединения формулы (I), в котором

кольцо А представляет собой 2-Ф, 6-гидроксифенил, показаны ниже ( $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  исключены для прозрачности).

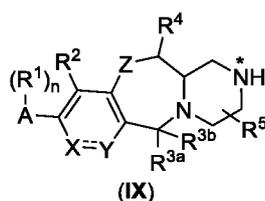


Дополнительное описание атропоизомерии и аксиальной хиральности, а также правила присвоения конфигурации можно найти в Eliel, E.L. & Wilen, S. H. ‘Stereochemistry of Organic Compounds’ John Wiley and Sons, Inc. 1994. В соединениях в соответствии с настоящим описанием группы  $R^1$ ,  $R^2$  и X могут быть выбраны для исключения или значительного снижения взаимного превращения между атропоизомерами (*aR*) и (*aS*).

Более подробно, взаимодействие между группой(группами)  $A(R^1)_n$  и заместителем  $R^2$  и/или X может обеспечить преимущество, состоящее в ограничении вращения вокруг связи между кольцом А и кольцом, содержащим X. Взаимодействие между заместителем  $R^2$  и кольцом А и/или заместителем(заместителями)  $R^1$  может в результате быть применено для стабилизации атропоизомеров соединений в соответствии с настоящим описанием. Это в свою очередь может обеспечить преимущество, состоящее в выделении устойчивого атропоизомера, который проявляет более высокую активность в качестве ингибитора Ras с мутацией G12C, чем второй атропоизомер. Будет понятно, что более активные атропоизомеры представляют собой предпочтительные варианты осуществления.

В вариантах осуществления соединения формулы (I), где группа X замещена, заместитель может, как  $R^2$ , быть способным к стабилизации атропоизомеров соединений в соответствии с настоящим описанием.

В вариантах осуществления в соответствии с настоящим описанием также предусмотрено промежуточное соединение (II) или его производное, защищенное при NH пиперазина (отмечено \* ниже для соединения формулы (IX)), применимое для получения соединения формулы (I), где группы и заместители являются такими, как определено для любого из соединений от формулы (I) до формулы (Ir) выше.



В родственном варианте осуществления предусмотрен способ синтеза соединения формулы (I), включающий реакцию соединения формулы (IX) с i) акрилоилхлоридом или его эквивалентом,

таким как ангидрид акрилоила, и основанием, или ii) акриловой кислотой или ее сложным эфиром и реагентом для реакции сочетания.

В вариантах осуществления настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в диастереоизомерном избытке (% д. и.), составляющем  $\geq 90\%$ .

В вариантах осуществления настоящего описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, необязательно дополнительно содержащая одну или несколько других стереоизомерных форм соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в композиции в энантиомерном избытке (% ee), составляющем  $\geq 90\%$ , и в диастереоизомерном избытке (% de), составляющем  $\geq 90\%$ .

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно получать, применять или поставлять в аморфной форме, кристаллической форме или полукристаллической форме, и любое указанное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть способны образовывать более чем одну кристаллическую/полиморфную форму, в том числе гидратированные формы (например, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат или гидрат другого стехиометрического состава) и/или сольватированные формы. Следует понимать, что настоящее описание охватывает все без исключения такие твердые формы соединения формулы (I) и его фармацевтически приемлемых солей.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего описания предусмотрено соединение формулы (I), получаемое посредством способов, описанных далее в данном документе в разделе "Примеры".

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Следует понимать, что изотопы включают такие атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Изотопно меченые соединения формулы (I), как правило, можно получать посредством традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах, с применением соответствующих изотопно меченых реагентов вместо ранее используемых немеченых реагентов.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой, например, соль присоединения кислоты. Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой, например, соль присоединения кислоты соединения формулы (I), например соль присоединения кислоты, образуемую с неорганической или органической кислотой. Соединения в соответствии с настоящим описанием могут быть предусмотрены в качестве свободного соединения, т. е. в виде соединения, не находящегося в форме соли.

Дополнительная подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может представлять собой, например, соль, образуемую в организме человека или животного после введения соединения формулы (I) в указанный организм человека или животного.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно получать в виде сокристаллической твердой формы. Следует понимать, что фармацевтически приемлемый сокристалл соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей составляет аспект настоящего описания.

Для применения в области фармацевтики может быть предпочтительным получение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли без присутствия других стереоизомерных форм в больших количествах.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль обычно вводятся посредством перорального, парентерального, внутривенного, внутримышечного, подкожного или других способов инъекции, трансбуккального, ректального, вагинального, трансдермального и/или назального пути введения, и/или посредством ингаляции в форме фармацевтических препаратов, содержащих активный ингредиент или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или сольват такой соли, возможно, в фармацевтически приемлемой лекарственной форме. В зависимости от нарушения и пациента, подлежащего лечению, а также пути введения, композиции можно вводить в различных дозах, например в дозе для введения пероральным путем, составляющей от 1 мг до 1000 мг или от 100 мг до 2000 мг.

Фармацевтические составы на основе соединения формулы (I), описанные выше, могут быть получены, например, для парентерального, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.

Фармацевтические составы на основе соединения формулы (I), описанного выше, в целях удобства можно вводить в стандартной лекарственной форме, и их можно получать посредством любого из способов, хорошо известных в области фармацевтики, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985).

Фармацевтические составы, подходящие для перорального введения, могут содержать один или несколько физиологически совместимых носителей и/или вспомогательных веществ и могут

находиться в твердой или жидкой форме. Таблетки и капсулы могут быть получены с помощью связывающих средств; наполнителей; смазочных средств; и поверхностно-активных веществ. Жидкие композиции могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие средства; эмульгирующие средства; и консерванты. Жидкие композиции могут быть инкапсулированы, например, в желатин, с получением стандартной лекарственной формы. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают таблетки, двустворчатые капсулы с твердой оболочкой и мягкие эластичные желатиновые (SEG) капсулы. Иллюстративная композиция для перорального введения будет содержать соединение формулы (I) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, помещенное в двустворчатую капсулу с твердой оболочкой или мягкую эластичную желатиновую (SEG) капсулу.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в достижении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства в сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, для достижения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в достижении антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения у теплокровного животного, такого как человек, в качестве антиинвазивного средства в сдерживании и/или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ достижения антипролиферативного эффекта у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В настоящем описании, если не указано иное, фраза "эффективное количество" означает количество соединения или композиции, которое является достаточным для существенного и положительного изменения симптомов и/или состояний, подлежащих лечению (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтической композиции будет изменяться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, используемого конкретного активного ингредиента(ингредиентов), используемого конкретного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества(вспомогательных веществ)/носителя(носителей) и подобных факторов, находящихся в рамках компетентности и специальных знаний лечащего врача. Эффективное количество будет обычно находиться в диапазоне от 0,1 мг до 1000 мг.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ достижения антиинвазивного эффекта посредством сдерживания и/или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении рака у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ предупреждения или лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ предупреждения или лечения заболевания, характеризующегося наличием солидной опухоли, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в предупреждении или лечении опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию Ras с мутацией G12C.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в предупреждении или лечении тех опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию Ras с мутацией G12C.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ предупреждения или лечения тех опухолей, которые являются чувствительными к ингибированию Ras с мутацией G12C, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в достижении ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в достижении ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ достижения ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в достижении селективного ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в достижении селективного ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления также предусмотрен способ достижения селективного ингибирующего эффекта в отношении Ras с мутацией G12C, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В данном документе описаны соединения, которые способны связываться с Ras с мутацией G12C. Посредством биохимического и клеточного анализов показано, что соединения в соответствии с настоящим описанием являются высокоактивными веществами, связывающими белок Ras с мутацией G12C и, следовательно, они могут быть применимыми в лечении нарушений, опосредованных мутациями G12C KRas, NRas или HRas, в частности в лечении видов рака, при которых экспрессируются белки KRas, NRas или HRas с мутацией G12C, таких как рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак матки, рак желчных протоков, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, герминогенный рак яичка, и немелкоклеточный рак легкого, и множественная миелома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, рабдомиосаркома и плоскоклеточная карцинома кожи.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении нарушений, опосредованных мутациями G12C в KRas, NRas или HRas.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ лечения нарушений, опосредованных мутациями G12C в KRas, NRas или HRas, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном

документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении нарушений, опосредованных мутациями G12C в KRas, NRas или HRas.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легкого или колоректального рака.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении немелкоклеточного рака легкого.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ лечения рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легкого или колоректального рака, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрен способ лечения немелкоклеточного рака легкого, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легкого или колоректального рака.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении немелкоклеточного рака легкого.

Противораковое лечение, определенное в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать, в дополнение к соединениям в соответствии с настоящим описанием, традиционное хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию.

Соответственно, в одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и дополнительное противоопухолевое вещество для совместного лечения рака.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего описания предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении рака, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и другое противоопухолевое средство.

В дополнительном варианте осуществления настоящего описания предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с другим противоопухолевым средством. В родственном варианте осуществления предусмотрен способ лечения, включающий введение соединения формулы (I) в комбинации с другим противоопухолевым средством пациенту, нуждающемуся в этом, например пациенту, страдающему от рака, характеризующегося экспрессией Ras с мутацией G12C.

Хотя соединения формулы (I) имеют ценность прежде всего в качестве терапевтических средств для применения у теплокровных животных (в том числе человека), они также являются применимыми во всех случаях, когда требуется ингибирование Ras с мутацией G12C. Таким образом, они являются применимыми в качестве фармакологических стандартов для применения в разработке новых биологических тестов и в поиске новых фармакологических средств.

Другой вариант осуществления основан на идентификации связи между статусом мутации G12C в KRas, HRas или NRas у пациента и потенциальной чувствительностью к лечению соединением формулы (I). Ингибитор Ras, такой как соединение формулы (I), затем можно преимущественно применять для лечения пациентов с мутациями G12C в KRas, HRas или NRas, которые могут быть устойчивыми к другим средствам терапии. Таким образом, это обеспечивает возможности, способы и инструменты для отбора пациентов для лечения с помощью соединения формулы (I), в частности пациентов, страдающих от рака. Отбор основан на том, содержат ли опухолевые клетки, подлежащие обработке, ген KRAS, HRAS или NRAS дикого типа или с мутацией G12C. Статус гена KRAS, HRAS или NRAS с G12C можно, следовательно, применять в качестве биомаркера для индикации того, что выбор лечения с помощью соединения формулы (I) может быть преимущественным.

В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ отбора пациента для лечения с помощью соединения формулы (I), при этом способ включает получение содержащего опухолевые клетки образца от пациента; определение того, кодирует ли ген RAS в содержащем опухолевые клетки образце пациента белок KRas, HRas или NRas дикого типа (глицин в положении 12) или мутантный (цистеин в положении 12); и отбор пациента для лечения с помощью соединения формулы (I), исходя из этого.

Способ может включать или не включать стадию взятия образца у пациента. Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрен способ отбора пациента для лечения с помощью соединения формулы (I), при этом способ включает определение того, кодирует ли ген RAS в содержащем опухолевые клетки образце, ранее взятом у пациента, белок KRas, HRas или NRas дикого типа (глицин в положении 12) или мутантный (цистеин в положении 12); и отбор пациента для лечения с помощью соединения формулы (I), исходя из этого.

В вариантах осуществления пациент отобран для лечения с помощью соединения формулы (I), если ДНК опухолевых клеток содержит ген KRAS с мутацией G12C.

В вариантах осуществления пациент отобран для лечения с помощью соединения формулы (I), если ДНК опухолевых клеток содержит ген HRAS с мутацией G12C.

В вариантах осуществления пациент отобран для лечения с помощью соединения формулы (I), если ДНК опухолевых клеток содержит ген NRAS с мутацией G12C.

В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении видов рака, при которых опухолевые клетки идентифицированы как несущие ген KRAS с мутацией G12C.

В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении видов рака, при которых опухолевые клетки идентифицированы как несущие ген HRAS с мутацией G12C.

В соответствии с другим аспектом настоящего описания предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении видов рака, при которых опухолевые клетки идентифицированы как несущие ген NRAS с мутацией G12C.

В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрен способ лечения видов рака, при которых опухолевые клетки идентифицированы как несущие ген KRAS, HRAS или NRAS с мутацией G12C, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), для применения в предупреждении и лечении рака, при котором опухолевые клетки идентифицированы как несущие ген KRAS, HRAS или NRAS с мутацией G12C.

Будет понятно, что следующие примеры предусмотрены для более полного понимания сути настоящего изобретения. Также будет понятно, что следующие примеры не предназначены для ограничения объема настоящего описания каким-либо образом.

#### Биологические анализы

Для измерения эффектов соединений в соответствии с настоящим описанием применяли следующие анализы.

#### Функциональный анализ KRas<sup>G12C</sup>

Неактивный нагруженный GDP биотинилированный белок KRas<sup>G12C</sup> экспрессировали, очищали и нагружали GDP в лаборатории. Все растворы ферментов и субстратов получали в аналитическом буфере, содержащем 20 mM HEPES (pH 7,5), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 150 mM NaCl и 0,01% Tween 20. 10 нМ нагруженного GDP биотинилированного KRas<sup>G12C</sup> и 37,5 нг/мл меченого криптатом европия стрептовицина (Cisbio) получали в аналитическом буфере, 5 мкл распределяли в каждую лунку 384-

луночного полистирольного белого аналитического планшета Nibase со средней степенью связывания (Greiner, № 784075), содержащего тестовые и эталонные образцы, полученные в DMSO, и образцы инкубировали в течение 4 ч. В отдельной смеси получали 20 нМ связывающего домена GST-Raf Ras (RBD GST-Raf, очищенный в лаборатории) и 4 мкг/мл антитела XL665 к GST (Cisbio) в аналитическом буфере, содержащем 50 мМ фторида калия и 0,05 мг/мл BSA, и уравнивали в течение 4 часов перед добавлением 0,6 мкМ гуанозин-5'-[γ-тио]трифосфата (GTPγS, Sigma) и 0,08 мкМ SOS (очищенного в лаборатории). 5 мкл смеси RBD GST-RAF затем распределяли в каждую лунку аналитического планшета. Это добавление инициирует реакцию нуклеотидного обмена и переход неактивного нагруженного GDP KRas<sup>G12C</sup> в активный GTPγS KRas<sup>G12C</sup>. Это выявляется одновременно посредством специфического связывающего взаимодействия между активным GTPγS KRas<sup>G12C</sup> и RBD GST-Raf, которое приводит европий и XL665 в непосредственную близость, обеспечивая повышение интенсивности сигнала FRET, подлежащего выявлению на планшет-ридере Pherastar (BMG), оснащенный модулем фильтров HTRF. Любое соединение, которое предотвращает активацию KRas посредством ингибирования процесса нуклеотидного обмена или ингибирует связывающее взаимодействие активного KRas:Raf RBD, будет приводить к снижению интенсивности сигнала FRET. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали по нормализованной кривой зависимости доза-ответ на основании данных ответа FRET, подогнанной в Genedata screener (Базель, Швейцария).

Данные, полученные посредством данного функционального анализа KRasG12C, представлены в таблице А ниже.

#### Анализ аддуктов KRasG12C посредством масс-спектрометрии

Неактивный нагруженный GDP биотинилированный белок KRas<sup>G12C</sup> экспрессировали, очищали и нагружали GDP в лаборатории. Растворы ферментов получали в аналитическом буфере, содержащем 20 мМ HEPES (pH 7,5), 5 мМ MgCl<sub>2</sub> и 150 мМ NaCl. 4 мкМ нагруженного GDP биотинилированного KRas<sup>G12C</sup> получали в аналитическом буфере и 50 мкл добавляли в каждую лунку 96-луночного полипропиленового аналитического планшета (Greiner, № 651201), содержащего 500 нл 1 мМ тестируемых соединений (конечная концентрация составляет 10 мкМ), обеспечивали осуществление реакции в данной смеси в течение 4 часов перед добавлением 50 мкл 1% муравьиной кислоты для гашения реакции. Планшет запечатывали перед считыванием на Xevo G2 QTOF (Waters) и системе LC Acquity (Waters). 10 мкл образца вводили в колонку Xbridge ВЕН300; С4; 3,5 мкм; 2,1 x 50 мм (Waters) с применением градиента в течение 3 минут. Образцы для отрицательного контроля анализировали между каждым тестируемым образцом.

Данные анализировали с помощью программного обеспечения Mass Lynx (Waters), применяли кривую подсчета всех ионов (TIC) и объединяли данные пиков элюированного белка. С применением объединенного спектра данные подвергали деконволюции с применением способа

MaxEnt1. Измеряли площадь пика для апобелка KRas<sup>G12C</sup> (APO) и KRAS + относительная масса соединения (аддукт) и долю в процентах аддукта рассчитывали с применением следующего расчета:

Доля в процентах аддукта = 100\* (площадь пика аддукта / (сумма пиков APO + аддукт)).

Данные, полученные посредством данного анализа посредством масс-спектрометрии, представлены в колонке, меченой KRasG12C M.S. Среднее значение связывания аддукта в % представлено в таблице А ниже.

Были получены данные, показанные в таблице А, для раздела "Примеры" (нижеприведенные данные могут представлять собой результат однократного эксперимента или среднее значение из двух или более экспериментов).

Как можно видеть в таблице А, соединения в соответствии с настоящим описанием предотвращают активацию KRa посредством ингибирования процесса нуклеотидного обмена или посредством ингибирования активного связывающего взаимодействия KRas:Raf RBD, как видно по снижению интенсивности сигнала FRET в функциональном анализе KRasG12C. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим описанием, как было доказано, являются эффективными ковалентно связывающими веществами, связывающимися с KRasG12C в анализе аддуктов KRasG12C посредством масс-спектрометрии. Также может быть отмечено, что разница в активности между различными атропоизомерными парами обычно является выраженной, например, она может быть 10- или 20-кратной или больше.

Таблица А

Пример	Функциональный анализ KRasG12C IC <sub>50</sub> (мкМ)	M.S. KRasG12C Связывание Среднее содержание аддукта, %	Пример	Функциональный анализ KRasG12C IC <sub>50</sub> (мкМ)	M.S. KRasG12C Связывание Среднее содержание аддукта, %
1	73		61	0,0277	98
2	4,5		62	15,7	11
3	1,41	80	63	0,12	
4	74	0	64	37,1	
5	0,157	94	65	0,182	
6	0,103	96	66	21	
7	82		67	0,81	
8	0,698	91	68	0,79	
9	26		69	0,618	
10	0,332	97	70	19	
11	0,067		71	0,539	
12	25,2		72	0,133	

13	0,066	95	73	23	
14	8,19	13	74	0,135	
15	1,28		75	50,8	
16	0,43		76	0,0186	
17	0,361	88	77	0,937	
18	28,7	4	78	0,0193	
19	0,146	95	79		
20	0,043	96	80	0,083	
21	12,9	4	81		
22	2,58		82	0,061	
23	0,105	93	83		
24	43,8	10	84	0,025	
25	0,068	97	85		
26	1		86	0,015	
27	0,024	96	87		
28	17	3	88	0,013	
29	0,164	95	89		
30	90,5	4	90	0,054	
31	0,279	95	91		
32	64,8		92	0,053	
33	0,998	90	93		
34	64,9		94	0,014	
35	0,042	95	95	0,019	
36	98,2	2	96		
37	0,273	96	97		
38	40,1	0	98	0,011	
39	0,123		99		
40	4,62		100	0,08	
41	0,18	96	101		
42	2,61	12	102	0,028	
43	0,033	95	103		
44	>100		104	0,027	
45	0,066	97	105		
46	99,5	2	106	0,043	
47	1,72	51	107		
48	42,7	5	108	0,064	
49	0,065		109	0,014	
50	99,3		110		
51	0,542	88	111		
52	>100	1	112	0,044	
53	0,66	34	113		
54	0,339		114	0,083	
55	0,016		115	0,055	
56	1,7	5	116	0,053	
57	0,031		117		
58	11,8		118	0,030	

59	0,032		119		
60	15,9		120	0,051	

### Оценка проницаемости гематоэнцефалического барьера

С целью оценки свойств проницаемости гематоэнцефалического барьера (BBB) эффлюксные свойства соединений в соответствии с настоящим описанием измеряли в клетках, трансфицированных крупными эффлюксными помпами, экспрессируемыми в эндотелиальных клетках BBB. Оценку эффлюксных свойств проводили с применением клеток Мадин-Дарби почки собаки (MDCK), трансфицированных с помощью MDR1 (Pgp) и BCRP. Трансфицированная линия клеток, MDCK\_MDR1\_BCRP, таким образом, экспрессирует две главные эффлюксные помпы, которые активно служат для исключения переноса соединений через BBB, и коэффициент эффлюкса из этих клеток можно измерять как описано в литературе (Durant et al, *Sci. Adv.* 2018; eeat:1719). Соединение, характеризующееся коэффициентом эффлюкса, составляющим 2 или меньше, измеренным посредством данной методики, идентифицируется как соединение, потенциально характеризующееся хорошими свойствами проницаемости BBB (Colclough et al, *Drug Disc. Today* 2019; 24(5), 1067-73). Коэффициенты эффлюкса для выбранных соединений в соответствии с настоящим описанием предусмотрены в таблице В ниже.

**Таблица В**

№ примера	Среднее значение коэффициента эффлюкса Nu MDCK-MDR1-BCRP (0,1 мкМ)	№ примера	Среднее значение коэффициента эффлюкса Nu MDCK-MDR1-BCRP (0,1 мкМ)
4	0,9	76	0,8
11	0,5	78	0,7
27	0,8	80	0,7
35	1,8	84	0,6
43	0,7	86	0,9
45	1,3	90	0,6
49	0,9	92	0,7
53	1,5	95	0,9
59	0,8	109	0,9
61	0,3	112	1,5
65	1,4		

### Примеры

Настоящее описание далее будет проиллюстрировано в следующих примерах, в которых, если не указано иное:

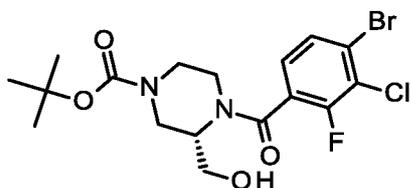
- (i) все синтезы проводили при температуре окружающей среды, т. е. в диапазоне от 17 до 25°C, и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано иное;
- (ii) процедуры выпаривания проводили посредством ротационного выпаривания или с использованием оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 in vacuo и процедуры обработки проводили после удаления остаточных твердых веществ посредством фильтрации;
- (iii) колоночную флэш-хроматографию осуществляли на диоксиде кремния Merck Kieselgel (арт. 9385), или на диоксиде кремния для хроматографии с обращенной фазой (силикагель Fluka 90 C18), или на картриджах Silicycle (диоксид кремния 40-63 мкм, вес 4-330 г), или на картриджах Grace Resolv (4-120 г), или на колонках для флэш-хроматографии RediSep Rf 1.5, или на колонках для высокоэффективной флэш-хроматографии RediSep Rf Gold (вес 150-415 г), или на колонках для хроматографии с обращенной фазой RediSep Rf Gold C18 (диоксид кремния 20-40 мкм), или на картриджах Interchim puriFlash (диоксид кремния 50 мкм, 4-800 г) либо вручную, либо автоматически с применением системы Isco CombiFlash Companion или аналогичной системы;
- (iv) препаративную HPLC с обращенной фазой проводили на устройстве Waters (600/2700 или 2525), оснащенном масс-спектрометрами ZMD или ZQ ESCi и колонкой Waters X-Terra, или Waters X-Bridge, или Waters SunFire для хроматографии с обращенной фазой (C-18, диоксид кремния 5 микрон, диаметр 19 мм или 50 мм, длина 100 мм, скорость потока 40 мл/минута) с применением смесей со снижающейся полярностью из воды (содержащей 1% аммиака) и ацетонитрила или смесей со снижающейся полярностью из воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрила, в качестве элюентов;
- (v) значения выхода, при наличии, не обязательно максимально достижимы;
- (vi) обычно структуры конечных продуктов формулы I подтверждали посредством спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР); значения химического сдвига при ЯМР измеряли по дельта-шкале [спектры протонного магнитного резонанса определяли с применением устройства Bruker Avance 500 (500 МГц), Bruker Avance 400 (400 МГц), Bruker Avance 300 (300 МГц) или Bruker DRX (300 МГц)]; измерения проводили при температуре окружающей среды, если не указано иное; использовали следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублетов; dt, дублет триплетов; bs, широкий сигнал;
- (vii) обычно конечные продукты формулы I также характеризовали посредством масс-спектропии после жидкостной хроматографии (LCMS или UPLC); обычно применяли диоксид кремния C18 для хроматографии с обращенной фазой при скорости потока, составляющей 1 мл/минуту, и выявление осуществляли посредством масс-спектрометрии с электрораспылением и посредством регистрации УФ-поглощения при длине волны в диапазоне 220-320 нм. Аналитическую UPLC осуществляли на диоксиде кремния CSH C18 для хроматографии с обращенной фазой с применением колонки Waters XSelect CSH C18 с размерами 2,1 x 50 мм и размером частиц, составляющим 1,7 микрона. Использовали градиентный анализ с применением смесей со снижающейся полярностью в качестве элюента, например смесей со снижающейся

полярностью из воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты или 0,1% аммиака) в качестве растворителя А и ацетонитрила в качестве растворителя В. В типичном способе аналитической UPLC продолжительностью 2 минуты будет использоваться градиент растворителя в течение 1,3 минуты при расходе примерно 1 мл в минуту, от смеси 97:3 растворителей А и В соответственно до смеси 3:97 растворителей А и В. Приведенный молекулярный ион соответствует  $[M+H]^+$ , если не указано иное;

- (viii) ионообменную очистку обычно осуществляли с применением картриджа SCX-2 (Biotage);
- (ix) если в описании реакции ссылаются на применение микроволновой обработки, использовали один из следующих реакторов для микроволновой обработки: Biotage Initiator, Personal Chemistry Emrys Optimizer, Personal Chemistry Smith Creator или SEM Explorer;
- (x) чистоту промежуточного соединения оценивали посредством тонкослойной хроматографии, масс-спектропии, LCMS, UPLC/MS, HPLC и/или ЯМР-анализа;
- (xi) применяли следующие сокращения:

Woc – *tert*-бутилоксикарбонил; DCM – дихлорметан; DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин; DMA – диметилацетамид; DMF – диметилформамид; EtOAc – этилацетат; h – час; HATU – гексафторфосфат (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида; MeCN – ацетонитрил; MeOH – метанол; iPrOH – изопропанол; NMP – *N*-метил-2-пирролидон; к. т. – комнатная температура; RuPhos Pd G3 – метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II); RuPhos – 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил; SCX – сильный катионообмен; *tert*-бутил BrettPhos Pd G3 – метансульфонат [(2-ди-*tert*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II); TFA – трифторуксусная кислота; THF – тетрагидрофуран; XPhos Pd G3 – метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладия (II).

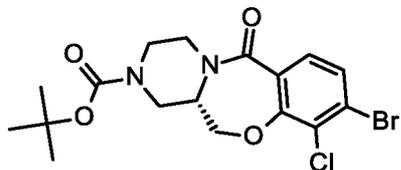
***Трет*-бутил(*S*)-4-(4-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



*Трет*-бутил(*S*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,875 г, 4,05 ммоль) добавляли к 4-бром-3-хлор-2-фторбензоилхлориду (1 г, 3,68 ммоль) и триэтиламину (0,538 мл, 3,86 ммоль) в THF (36,2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл) и соевым раствором (100 мл), органический слой высушивали ( $MgSO_4$ ) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество растирали с MeOH с получением твердого вещества, которое собирали посредством фильтрации и высушивали под вакуумом с получением *tert*-бутил(*S*)-4-(4-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (1,471 г, 89%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР

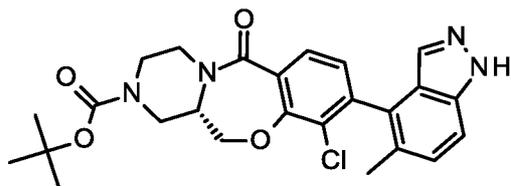
(500 МГц, DMSO, 100°C) 1,43 (9H, s), 2,88 (1H, td), 3,03 (2H, d), 3,37 - 3,59 (3H, m), 3,79 - 4,08 (3H, m), 4,54 (1H, t), 7,34 (1H, dd), 7,68 (1H, dd). масса/заряд: ES+ [M-Boc]+ 352.

***Трет*-бутил(*S*)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



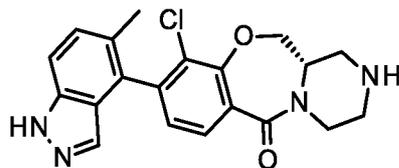
Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,143 г, 3,58 ммоль) добавляли одной порцией к *трет*-бутил(*S*)-4-(4-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (1,471 г, 3,26 ммоль) в DMF (13,03 мл) при к. т. Полученную взвесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и соевым раствором (3 x 100 мл). Органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество растворяли в DCM (2 мл) и фильтровали через небольшой фильтр из диоксида кремния, элюировали с помощью 50% EtOAc/гептана с получением *трет*-бутил(*S*)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,25 г, 89%) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 1,41 (9H, s), 3,47 (2H, s), 3,52 (1H, dd), 3,63 (1H, d), 3,74 (1H, d), 3,85 - 3,99 (2H, m), 4,34 (2H, s), 7,55 (1H, d), 7,63 (1H, d).

***Трет*-бутил(12а*S*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



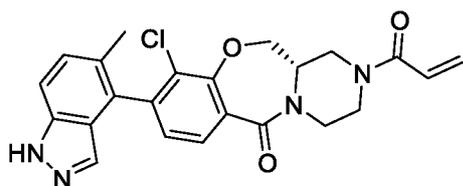
Раствор (5-метил-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (0,306 г, 1,74 ммоль), *трет*-бутил(*S*)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,5 г, 1,16 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,134 г, 0,12 ммоль) в диоксане (9,84 мл) дегазировали и добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M) (1,737 мл, 3,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали соевым раствором (2 x 50 мл), органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования составлял от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил(12а*S*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,442 г, 79%) в виде бледно-желтой смолы. масса/заряд: ES- [M-H]- 481/483.

**(12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-он**



TFA (2,66 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил(12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,642 г, 1,33 ммоль) в DCM (2,66 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью MeOH (10 мл) и очищали посредством SCX (7 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-она (0,479 г, 94%) в виде желтой смолы. *m/z*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 383.

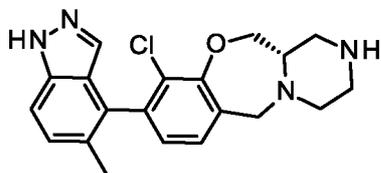
**(12*aS*)-2-акрилоил-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-он, поворотный изомер 1, пример 1, и поворотный изомер 2, пример 2**



Акрилоилхлорид (0,106 мл, 1,31 ммоль) добавляли по каплям к (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-ону (0,479 г, 1,25 ммоль) и DIPEA (0,240 мл, 1,38 ммоль) в DMA (2,156 мл), охлажденном до 0°C, в течение определенного периода времени. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду и полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% по объему NH<sub>3</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 (12*aS*)-2-акрилоил-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-она (0,05 г, 18%) в виде бесцветной смолы. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 2,16 (3H, s), 3,59 (1H, s), 3,69 (1H, s), 3,75 - 4,05 (5H, m), 4,32 - 4,45 (2H, m), 5,66 - 5,8 (1H, m), 6,11 - 6,21 (1H, m), 6,67 - 6,82 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,69 - 7,79 (1H, m), 13,10 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 437/439. Далее получали поворотный изомер 2 (12*aS*)-2-акрилоил-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-она (0,039 г, 14%) в виде бесцветной смолы. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 2,12 (3H, s), 3,52 - 3,74 (1H, m), 3,74 - 3,88 (3H, m), 3,88 - 4,04 (2H, m), 4,04 - 4,21

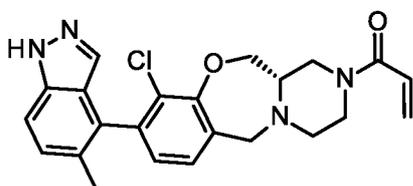
(1H, m), 4,28 - 4,43 (2H, m), 5,73 (1H, dd), 6,11 - 6,24 (1H, m), 6,67 - 6,82 (1H, m), 7,20 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,46 - 7,57 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 13,09 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 437/439.

**Поворотные изомеры 1 и 2 (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепина**



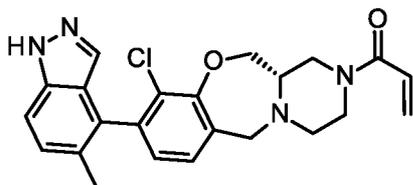
Раствор комплекса боран-THF (1 М) (3,66 мл, 3,66 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил(12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (смесь поворотных изомеров в соотношении 1:1) (0,442 г, 0,92 ммоль) в THF (5,49 мл) при к. т. в течение периода времени, составляющего 5 мин. Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли MeOH (2 мл) и NaOH (2 М, 0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали до сухого состояния. Твердое вещество повторно растворяли в DCM (10 мл) и обрабатывали с помощью TFA (5 мл) в течение 1 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния и очищали посредством SCX (7 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением твердого вещества. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 0,1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепина (0,156 г, 92%) в виде желтой смолы. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 2,13 (3H, s), 2,27 - 2,35 (2H, m), 2,6 - 2,69 (2H, m), 2,72 - 2,84 (2H, m), 3,17 (2H, s), 3,65 (2H, d), 3,82 (1H, d), 4,27 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,27 - 7,29 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,39 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 13,05 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 369. Далее получали поворотный изомер 2 (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепина (0,154 г, 91%) в виде желтой смолы. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 2,09 (3H, s), 2,26 - 2,34 (2H, m), 2,58 - 2,71 (2H, m), 2,72 - 2,86 (2H, m), 3,6 - 3,73 (2H, m), 3,80 (1H, d), 4,08 (2H, s), 4,26 (1H, dd), 6,97 (1H, d), 7,27 - 7,32 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 13,06 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 369.

**Поворотный изомер 1 1-((12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она, пример 3**



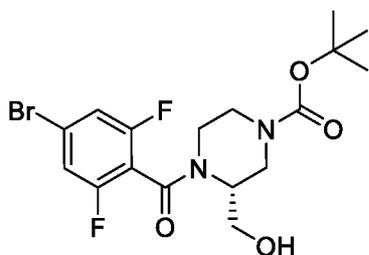
Акрилоилхлорид (0,036 мл, 0,44 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 1 (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепина (0,156 г, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,148 мл, 0,85 ммоль) в DMA (1,508 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 1-((12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (0,025 г, 14%) в виде белого твердого вещества. 1*H* ЯМР (500 МГц, MeOD, 27°C) 2,17 (3*H*, s), 2,47 - 2,62 (1*H*, m), 2,85 - 3,07 (3*H*, m), 3,09 - 3,25 (1*H*, m), 3,44 - 3,54 (1*H*, m), 3,67 - 3,76 (1*H*, m), 3,96 (1*H*, d), 4 - 4,1 (1*H*, m), 4,12 - 4,32 (1*H*, m), 4,38 - 4,5 (1*H*, m), 5,77 (1*H*, d), 6,23 (1*H*, d), 6,71 - 6,87 (1*H*, m), 7,00 (1*H*, d), 7,31 (1*H*, d), 7,34 (1*H*, d), 7,41 (1*H*, s), 7,44 - 7,5 (1*H*, m). масса/заряд: ES- [M-H]- 421/423.

**Поворотный изомер 2 1-((12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она, пример 4**



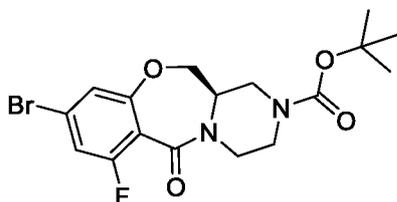
Акрилоилхлорид (0,038 г, 0,42 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 2 (12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепина (0,154 г, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,054 г, 0,42 ммоль) в DMA (1,67 мл), охлажденном до 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и полученный осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 2 1-((12*aS*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (0,038 г, 22%) в виде белого твердого вещества. 1*H* ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27°C) 2,19 (3*H*, s), 2,57 (1*H*, t), 2,85 - 3,06 (3*H*, m), 3,34 (1*H*, s), 3,47 - 3,6 (1*H*, m), 3,72 - 3,91 (2*H*, m), 4,06 (1*H*, d), 4,18 - 4,51 (2*H*, m), 5,75 (1*H*, d), 6,34 (1*H*, dd), 6,59 (1*H*, dd), 7,01 (1*H*, d), 7,19 (1*H*, d), 7,32 (1*H*, d), 7,4 - 7,47 (1*H*, m), 7,60 (1*H*, s), 10,37 (1*H*, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ 423/425.

**Трет-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



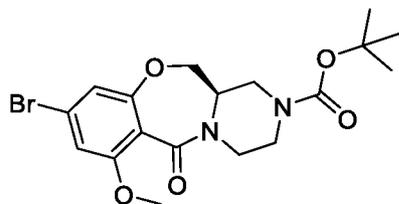
К 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоте (10 г, 42,19 ммоль) в DCM (287 мл) добавляли *tert*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (10,04 г, 46,41 ммоль) и триэтиламин (23,52 мл, 168,78 ммоль). Затем добавляли 1-пропанфосфоновый ангидрид (50% раствор в EtOAc) (30 мл, 50,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (500 мл) и промывали водой (1000 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл), водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органическую фазу высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (15,03 г, 82%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,34 – 1,43 (9H, m), 2,55 – 3,03 (3H, m), 3,2 – 3,68 (4H, m), 3,8 – 4,15 (2H, m), 4,22 – 4,37 (1H, m), 7,55 – 7,68 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 378.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



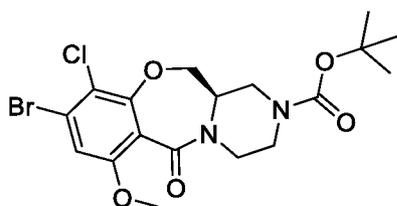
Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,953 г, 23,83 ммоль) добавляли одной порцией к *tert*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (9,43 г, 21,67 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C. Полученный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили этанолом и перемешивали в течение 5 мин. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл), EtOAc (100 мл) и последовательно промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и растворитель удаляли под вакуумом с получением *tert*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (8,88 г, 99%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, d), 3,44 – 3,54 (1H, m), 3,6 – 3,71 (3H, m), 3,83 – 3,96 (2H, m), 4,06 – 4,29 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,48 (1H, dd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 416.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(12аR)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (8,65 г, 20,83 ммоль) растворяли в DMF (100 мл) и дегазировали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли метоксид натрия (4,95 г, 91,65 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительный метоксид натрия (4,95 г, 91,65 ммоль) и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. После охлаждения до 25°C раствор разбавляли с помощью EtOAc (750 мл) и воды (750 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (500 мл), соевым раствором (500 мл) и высушивали с помощью фазового сепаратора. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали *трет*-бутил(12аR)-9-бром-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (3,43 г, 39%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,20 (1H, s), 3,35 (1H, d), 3,45 (1H, s), 3,61 – 3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,84 – 3,98 (2H, m), 4,03 (1H, dd), 4,14 (1H, t), 6,93 (1H, d), 7,14 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

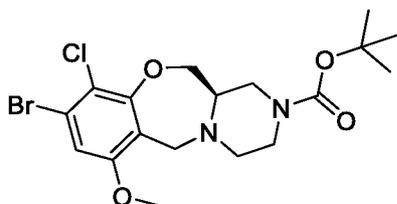
*Трет*-бутил(12аR)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат



*N*-хлорсукцинимид (1,07 г, 8,03 ммоль) и хлортриметилсилан (0,102 мл, 0,8 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору *трет*-бутил(12аR)-9-бром-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (3,43 г, 8,03 ммоль) в MeCN (80 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 25°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в

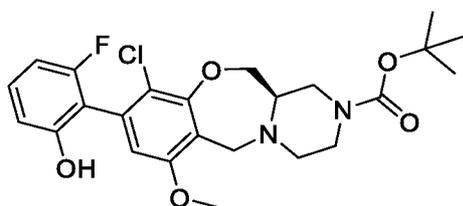
H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2,73 г, 74%) в виде белой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,20 (1H, s), 3,32 – 3,54 (2H, m), 3,62 – 3,78 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 – 4,04 (2H, m), 4,10 (1H, dd), 4,22 (1H, t), 7,35 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 460.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор комплекса боран-THF (1 М) (20,79 мл, 20,79 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,2 г, 2,6 ммоль) в THF (5 мл) при 25°C. Полученный раствор нагревали при 75°C в течение 1 ч, охлаждали до 25°C и гасили с помощью *i*-PrOH (20 мл). Добавляли NaOH (2 М, 10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь затем разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл) и органический слой промывали солевым раствором (2x 20 мл), высушивали над картриджем для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,836 г, 72%) в виде прозрачного масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,58 – 2,75 (3H, m), 2,99 (1H, t), 3,34 – 3,51 (2H, m), 3,6 – 3,7 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,98 (1H, d), 4,25 – 4,38 (1H, m), 7,12 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 446.

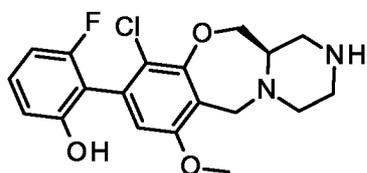
***Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Смесь *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (836 мг, 1,87 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (291 мг, 1,87 ммоль) и карбоната калия (1,5 г, 11,20 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (14 мл) и воде (5 мл) дегазировали в течение 15 мин. Ruphos Pd G3 (156 мг, 0,19 ммоль) и RuPhos (87 мг, 0,19 ммоль) добавляли при 25°C и затем реакционную смесь нагревали

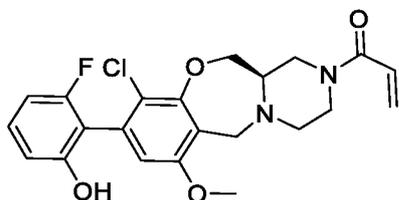
при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до 25°C реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 x 100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат в виде пены кремового цвета (414 мг). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 470.

**2-[(12a*R*)-10-хлор-7-метокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенол**



HCl (4 M в диоксане) (1,94 мл, 7,77 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (186 мг, 0,39 ммоль) в MeOH (2 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и очищали посредством SCX (1 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 2-[(12a*R*)-10-хлор-7-метокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (139 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN, 30°C) 2,3 – 2,48 (2H, m), 2,58 – 2,85 (5H, m), 2,88 (1H, d), 3,46 (1H, dd), 3,59 (1H, ddd), 3,76 (3H, s), 4,07 (1H, d), 4,23 (1H, dd), 6,64 – 6,81 (3H, m), 7,24 (1H, q). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 379.

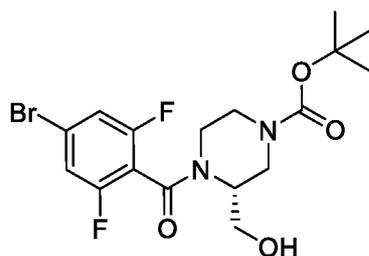
**1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 5**



К перемешиваемому раствору 2-[(12a*R*)-10-хлор-7-метокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (139 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (0,083 мл, 0,48 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C по каплям добавляли акрилоилхлорид (0,031 мл, 0,39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и гасили водой и органический слой высушивали с применением картриджа для разделения фаз. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной

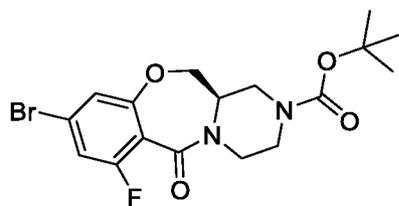
смолы, которую растворяли в холодном 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (20 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, id 30 x 100 мм, размер частиц 5 микрон) с применением воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. Фракции, содержащие требуемое соединение, выпаривали до сухого состояния и растворяли в MeOH (3 мл), а затем очищали с применением SFC (колонка: Princeton Diol, 30 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 20-25% MeOH + 0,1% NH<sub>3</sub>/80-75% scCO<sub>2</sub> в течение 8 мин; скорость потока: 100 мл/мин, BPR: 120 бар). Растворитель выпаривали с получением 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (59 мг, 37%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,34 – 2,46 (1H, m), 2,53 – 2,56 (1H, m), 2,61 – 2,7 (1H, m), 2,71 – 2,8 (1H, m), 2,84 (1H, d), 2,89 – 3,05 (1H, m), 3,55 (1H, dd), 3,68 (1H, dt), 3,76 (3H, s), 3,85 – 3,99 (1H, m), 4 – 4,12 (1H, m), 4,31 – 4,45 (1H, m), 5,70 (1H, s), 6,12 (1H, d), 6,62 – 6,72 (2H, m), 6,77 (1H, dd), 6,79 – 6,89 (1H, m), 7,22 (1H, q), 9,82 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 433.

***Трет-бутил(3R)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат***



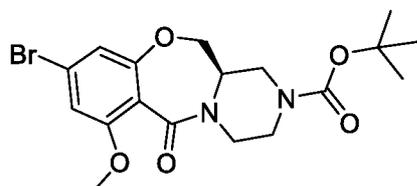
К 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоте (10,00 г, 42,19 ммоль) в DCM (287 мл) добавляли *трет*-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (10,04 г, 46,41 ммоль) и триэтиламин (23,52 мл, 168,78 ммоль). Затем добавляли ТЗР® (50% в EtOAc) (30 мл, 50,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (500 мл), затем промывали водой (1 л), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (0,5 л), водой (0,5 л) и насыщенным соевым раствором (0,5 л). Органическую фазу высушивали (картридж для разделения фаз) и выпаривали с получением *трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (15,03 г, 82%). Материал применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,34 – 1,43 (9H, m), 2,55 – 3,03 (3H, m), 3,2 – 3,68 (4H, m), 3,8 – 4,15 (2H, m), 4,22 – 4,37 (1H, m), 7,55 – 7,68 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 378.

***Трет-бутил(12aR)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат***



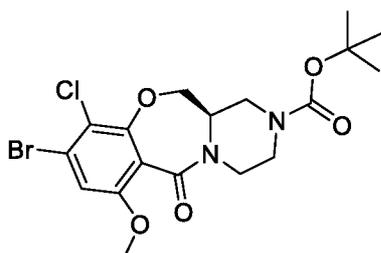
Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,95 г, 23,8 ммоль) добавляли одной порцией к *трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (9,43 г, 21,7 ммоль) в DMF (100 мл) при 0 °С. Полученный раствор нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью EtOH и перемешивали в течение 5 мин. Полученный раствор разбавляли водой (50 мл) и EtOAc (100 мл), затем последовательно промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали (картридж для разделения фаз) и выпаривали с получением *трет*-бутил(12aR)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, d), 3,44 – 3,54 (1H, m), 3,6 – 3,71 (3H, m), 3,83 – 3,96 (2H, m), 4,06 – 4,29 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,48 (1H, dd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 416.

***Трет*-бутил(12aR)-9-бром-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



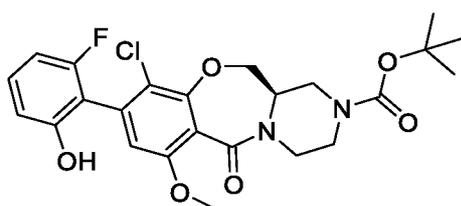
*Трет*-бутил(12aR)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (8,65 г, 20,83 ммоль) растворяли в DMF (100 мл) и дегазировали при 0°C в течение 5 мин. Добавляли метоксид натрия (4,95 г, 91,65 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C. Через 1 ч добавляли метоксид натрия (4,95 г, 91,65 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор разбавляли с помощью EtOAc (750 мл) и воды (750 мл). Органический слой отделяли, затем промывали водой (500 мл) и насыщенным соевым раствором (500 мл) перед высушиванием с помощью фазового сепаратора и выпариванием. Посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей со снижающейся полярностью из воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов получали *трет*-бутил(12aR)-9-бром-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (3,43 г, 38,5 %) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,20 (1H, s), 3,35 (1H, d), 3,45 (1H, s), 3,61 – 3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,84 – 3,98 (2H, m), 4,03 (1H, dd), 4,14 (1H, t), 6,93 (1H, d), 7,14 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



*N*-хлорсукцинимид (1,07 г, 8,03 ммоль) и хлортриметилсилан (0,102 мл, 0,80 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору *tert*-бутил(12aR)-9-бром-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (3,43 г, 8,03 ммоль) в ацетонитриле (80 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при 25°C, затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл). Отделенный органический слой затем промывали водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали (картридж для разделения фаз), затем выпаривали. Посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей со снижающейся полярностью из воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов получали *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (2,73 г, 73,7 %) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,20 (1H, s), 3,32 – 3,54 (2H, m), 3,62 – 3,78 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,85 – 4,04 (2H, m), 4,10 (1H, dd), 4,22 (1H, t), 7,35 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 460.

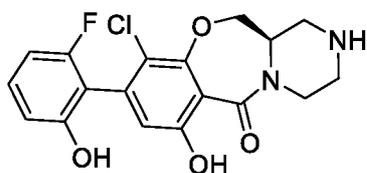
**Трет-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Смесь *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,3 г, 2,82 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,43 г, 2,82 ммоль) и карбоната калия (2,33 г, 16,89 ммоль) в метил-THF (21 мл) и воде (7 мл) дегазировали в течение 15 мин. Добавляли RuPhos Pd G3 (0,235 г, 0,28 ммоль) и RuPhos (0,131 г, 0,28 ммоль) при 25°C и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Затем вводили (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (0,439 г, 2,82 ммоль), воду (2 мл) и карбонат калия (1,20 г). Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до 25°C, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), затем промывали водой (2 x 100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали (картридж для разделения фаз) и выпаривали.

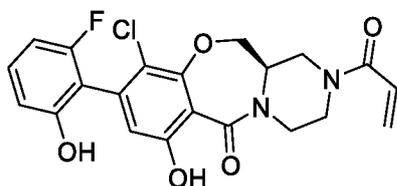
Посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей со снижающейся полярностью из воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов получали *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (0,930 г, 67,0 %) в виде твердого вещества кремового цвета. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,43 (9*H*, s), 3,41 (1*H*, d), 3,53 (1*H*, s), 3,73 (1*H*, s), 3,76 (3*H*, s), 3,89 – 4,03 (2*H*, m), 4,03 – 4,16 (3*H*, m), 4,16 – 4,3 (1*H*, m), 6,69 – 6,84 (2*H*, m), 6,87 – 6,93 (1*H*, m), 7,16 – 7,36 (1*H*, m), 9,95 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 493.

**(12a*R*)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-он**



К *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (352 мг, 0,71 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (1 М в DCM) (4,28 мл, 4,28 ммоль) по каплям и помешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили с помощью MeOH и очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (243 мг, 90%) в виде желтого прозрачного стекла. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,67 – 2,76 (1*H*, m), 2,77 – 2,9 (2*H*, m), 2,9 – 3 (1*H*, m), 3,35 – 3,49 (1*H*, m), 3,72 – 3,89 (2*H*, m), 4,05 – 4,14 (2*H*, m), 4,59 (1*H*, t), 6,60 (1*H*, d), 6,67 – 6,81 (2*H*, m), 7,15 – 7,33 (1*H*, m), 9,90 (1*H*, d), 11,01 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 379.

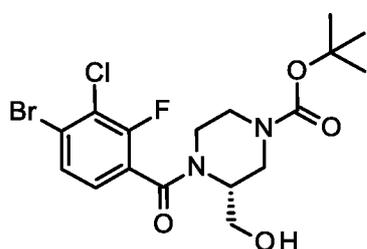
**(12a*R*)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-он, пример 6**



К перемешиваемому раствору (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (243 мг, 0,64 ммоль) и DIPEA (0,145 мл, 0,83 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,053 мл, 0,67 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали с получением неочищенной смолы. Неочищенный продукт растворяли в 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (20 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с

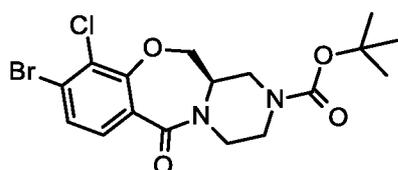
получением неочищенного продукта. Образец растворяли в MeOH (2 мл) и DCM (1 мл), фильтровали и промывали с помощью MeOH (1 мл). Раствор очищали с применением SFC (колонка: Chiralpak IC, 20 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 30% MeOH = 0,1% NH<sub>3</sub>/70% scCO<sub>2</sub>, скорость потока: 60 мл/мин, BPR: 120 бар). Растворитель выпаривали с получением (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (151 мг, 54%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,5 – 4 (6H, m), 4,07 (1H, s), 4,15 – 4,38 (2H, m), 5,64 – 5,81 (1H, m), 6,17 (1H, d), 6,6 – 6,83 (4H, m), 7,24 (1H, q), 9,98 (1H, s), 10,73 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 433.

**Трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



4-Бром-3-хлор-2-фторбензойную кислоту (5 г, 19,73 ммоль), НАТУ (11,22 г, 29,59 ммоль) и DIPEA (10,54 мл, 59,18 ммоль) перемешивали в THF (200 мл) в течение 30 мин, затем добавляли трет-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (5,12 г, 23,67 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, повторно растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), водой (2 x 50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM, с получением трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (11,83 г, более 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,75 – 3,08 (3H, m), 3,31 – 3,36 (1H, m), 3,4 – 3,57 (2H, m), 3,57 – 3,68 (1H, m), 3,71 – 3,89 (1H, m), 4,28 (1H, d), 4,8 – 4,87 (1H, m), 7,35 (1H, t), 7,69 – 7,75 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 451.

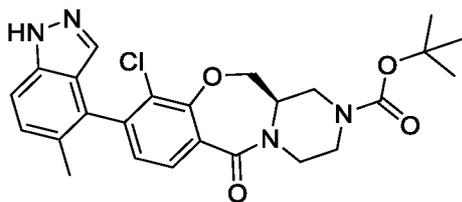
**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Бис(триметилсилил)амид лития (1 M в THF) (26,2 мл, 26,19 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-

карбоксилата (11,83 г, 26,19 ммоль) в NMP (300 мл) при 25°C. Полученный раствор нагревали при 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли с помощью EtOAc (2000 мл), а затем промывали водой (1000 мл), насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (500 мл), водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Органический слой высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением бесцветного масла, которое очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (7,25 г, 64%) в виде желтого воскообразного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,43 – 3,56 (3H, m), 3,61 (1H, d), 3,73 (1H, dd), 3,93 (2H, ddd), 4,34 (2H, d), 7,55 (1H, d), 7,63 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 433.

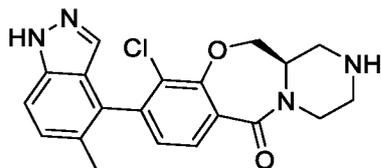
**Поворотные изомеры 1 и 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата**



Дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладий (II) (0,302 г, 0,46 ммоль) добавляли к дегазированной смеси *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2 г, 4,63 ммоль), (5-метил-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (1,63 г, 9,27 ммоль) и карбоната натрия (2,7 г, 25,48 ммоль) в 1,4-диоксане (54 мл) и воде (13 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 6 ч и затем охлаждали до 25°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (2 x 100 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали с помощью картриджа для разделения фаз. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали твердое вещество кремового цвета, которое очищали с применением SFC (колонка: Chiralpak ID, 30 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 40% MeOH + 0,1% NH<sub>3</sub>/60% scCO<sub>2</sub>, скорость потока: 90 мл/мин, BPR: 120 бар) с получением поворотного изомера 1 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (198 мг, 8%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,43 (9H, s), 2,13 (3H, s), 3,46 – 3,64 (3H, m), 3,68 (1H, d), 3,79 – 3,88 (1H, m), 3,88 – 3,97 (1H, m), 4,06 (1H, q), 4,37 (2H, d), 7,20 (1H,

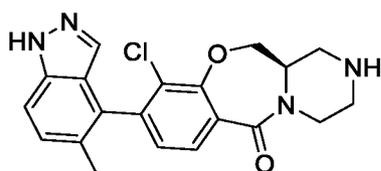
d), 7,32 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,71 (1H, d), 13,07 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]<sup>-</sup> = 481. Далее получали поворотный изомер 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (207 мг, 9%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,43 (9H, s), 2,16 (3H, s), 3,45 – 3,64 (3H, m), 3,68 (1H, d), 3,76 – 3,87 (1H, m), 3,91 – 4 (1H, m), 4 – 4,1 (1H, m), 4,37 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,73 (1H, d), 13,08 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]<sup>-</sup> = 481.

**Поворотный изомер 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она**



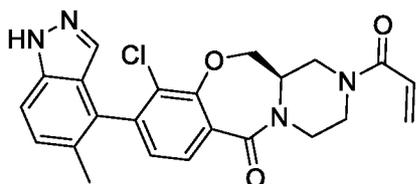
HCl (4 М в диоксане) (2,05 мл, 8,2 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 1 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (198 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (3 мл) при 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (155 мг, 99%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд*: ES + [M+H]<sup>+</sup> = 383.

**Поворотный изомер 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она**



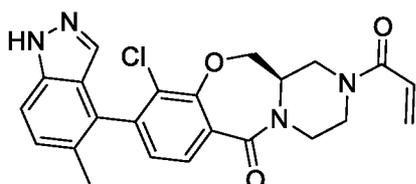
HCl (4 М в диоксане) (2,15 мл, 8,61 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (208 мг, 0,43 ммоль) в MeOH (3 мл) при 25°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (164 мг, 99%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,16 (3H, s), 2,65 – 2,74 (2H, m), 2,77 – 2,99 (3H, m), 3,42 – 3,54 (1H, m), 3,85 (2H, dt), 4,23 (1H, dd), 4,69 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,73 (1H, d), 13,08 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 383.

**Поворотный изомер 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она, пример 7**



К раствору поворотного изомера 1 (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она (155 мг, 0,4 ммоль) в DCM (4 мл), *i*-PrOH (1 мл) и пиридине (0,098 мл, 1,21 ммоль) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (0,033 мл, 0,4 ммоль) по каплям в течение 5 мин и перемешивали при от -78°C до к. т. в течение 1 ч. Раствор гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 мл), разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (5 мл). Органическую фазу высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она (52 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,13 (3H, s), 3,64 (1H, d), 3,73 – 3,89 (3H, m), 3,89 – 4,08 (2H, m), 4,09 – 4,2 (1H, m), 4,32 – 4,45 (2H, m), 5,76 (1H, d), 6,19 (1H, d), 6,68 – 6,83 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,52 – 7,77 (2H, m), 13,07 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

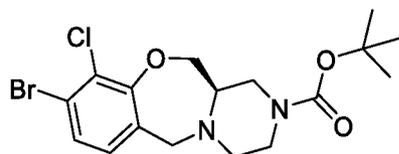
**Поворотный изомер 2 (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она, пример 8**



К раствору поворотного изомера 2 (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она (164 мг, 0,43 ммоль) в DCM (5 мл), *i*-PrOH (1 мл) и пиридине (0,104 мл, 1,29 ммоль) при -78°C медленно добавляли акрилоилхлорид (0,035 мл, 0,43 ммоль) по каплям в течение 5 мин и перемешивали при от -78°C до к. т. в течение 1 ч. Раствор гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (3 мл), разбавляли с помощью EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Продукт был растворимым в водной фазе, поэтому воду удаляли при пониженном давлении и растворяли в 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 2 (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-

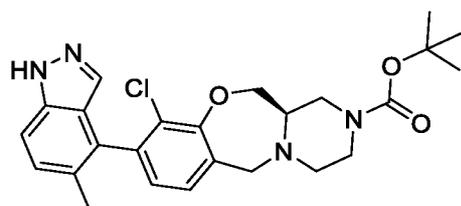
она (53 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,16 (3H, s), 3,65 (1H, d), 3,83 (2H, s), 3,86 – 4,05 (3H, m), 4,05 – 4,15 (1H, m), 4,40 (2H, t), 5,67 – 5,8 (1H, m), 6,12 – 6,23 (1H, m), 6,67 – 6,83 (1H, m), 7,21 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,74 (1H, t), 13,09 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор комплекса боран-THF (1 М) (60 мл, 60 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (4,9 г, 11,35 ммоль) в THF (15 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 3,5 ч и затем охлаждали до 25°C и гасили с помощью *i*-PrOH (150 мл). Добавляли NaOH (2 М, 100 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (50 мл) и промывали солевым раствором (2 x 20 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (3,98 г, 84%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при оттаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,30 (1H, ddd), 2,71 (2H, s), 3,07 (1H, ddd), 3,53 – 3,64 (3H, m), 3,66 (1H, q), 3,70 (1H, s), 3,78 (1H, d), 4,34 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,41 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 416,9.

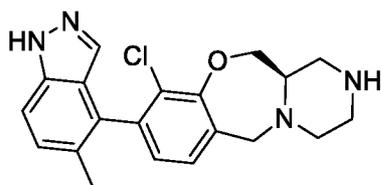
**Поворотные изомеры 1 и 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата**



Дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладий (II) (126 мг, 0,19 ммоль) добавляли к дегазированной смеси *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (806 мг, 1,93 ммоль), (5-метил-1*H*-индазол-4-ил)бороновой кислоты (679 мг, 3,86 ммоль) и безводного карбоната натрия (1125 мг, 10,61 ммоль) в 1,4-диоксане (22 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч и затем охлаждали до 25°C. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (2 x 100 мл), солевым раствором (50 мл) и высушивали с помощью картриджа для разделения фаз. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с

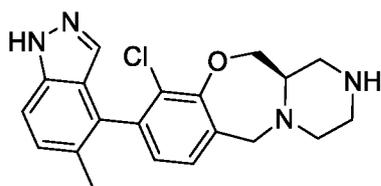
применением воды (содержащей 1% по объему  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28-30% в  $\text{H}_2\text{O}$ )) и  $\text{MeCN}$  в качестве элюентов. В результате получали твердое вещество, которое очищали с применением SFC (колонка: Chiralpak IG, 30 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 40%  $\text{MeOH}$  + 0,1%  $\text{NH}_3$ /40%  $\text{scCO}_2$ , скорость потока: 90 мл/мин, BPR: 120 бар) с получением поворотного изомера 1 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (199 мг, 22%). 1*H* ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 100°C) 1,44 (9*H*, s), 2,15 (3*H*, s), 2,78 – 2,92 (2*H*, m), 3,12 – 3,2 (1*H*, m), 3,62 – 3,74 (4*H*, m), 3,77 (2*H*, d), 3,99 (1*H*, d), 4,35 (1*H*, dd), 6,97 (1*H*, d), 7,29 (2*H*, d), 7,39 (1*H*, s), 7,47 (1*H*, d), 12,74 (1*H*, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 469$ . Далее получали поворотный изомер 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (224 мг, 25%). 1*H* ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 100°C) 1,44 (9*H*, s), 2,12 (3*H*, s), 2,36 – 2,46 (1*H*, m), 2,85 (2*H*, td), 3,11 – 3,2 (1*H*, m), 3,64 – 3,73 (3*H*, m), 3,71 – 3,81 (2*H*, m), 3,96 (1*H*, d), 4,34 (1*H*, d), 6,97 (1*H*, d), 7,29 (2*H*, dd), 7,4 – 7,5 (2*H*, m), 12,74 (1*H*, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 469$ .

**Поворотный изомер 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина**



$\text{HCl}$  (4 М в диоксане) (2,12 мл, 8,49 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 1 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (199 мг, 0,42 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (2 мл) при 25°C и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством SCX (1 М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ) с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (157 мг, 100%) в виде прозрачного стекла. 1*H* ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 30°C) 2,13 (3*H*, s), 2,3 – 2,35 (2*H*, m), 2,43 – 2,47 (1*H*, m), 2,63 – 2,7 (2*H*, m), 2,73 – 2,85 (3*H*, m), 3,61 – 3,7 (2*H*, m), 3,83 (1*H*, d), 4,27 (1*H*, dd), 6,97 (1*H*, d), 7,29 (1*H*, s), 7,31 (1*H*, s), 7,39 (1*H*, s), 7,47 (1*H*, d), 13,03 (1*H*, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 369$ .

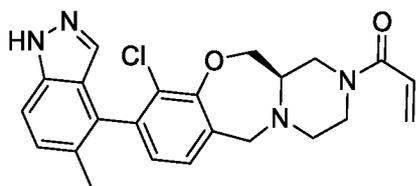
**Поворотный изомер 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина**



$\text{HCl}$  (4 М в диоксане) (2,38 мл, 9,55 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-

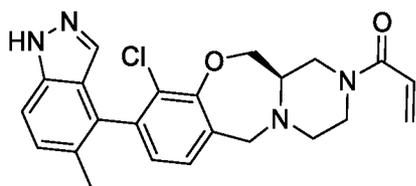
c][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (224 мг, 0,48 ммоль) в MeOH (3 мл) при 25°C и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 2 (12*aR*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (180 мг, 100%) в виде прозрачного масла. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,10 (3*H*, s), 2,29 – 2,38 (2*H*, m), 2,43 – 2,47 (1*H*, m), 2,59 – 2,7 (2*H*, m), 2,77 – 2,88 (3*H*, m), 3,63 – 3,72 (2*H*, m), 3,81 (1*H*, d), 4,27 (1*H*, dd), 6,97 (1*H*, d), 7,27 – 7,32 (2*H*, m), 7,43 – 7,49 (2*H*, m), 13,03 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 369.

Поворотный изомер 1 1-((12*aR*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она, пример 9



К раствору поворотного изомера 1 (12*aR*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (159 мг, 0,43 ммоль) в DCM (5 мл), *i*-PrOH (1 мл) и пиридине (0,105 мл, 1,29 ммоль) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (0,035 мл, 0,43 ммоль) по каплям в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, растворяли в 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 1-((12*aR*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (30 мг, 16%) в виде твердого вещества кремового цвета. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 100°C) 2,15 (3*H*, s), 2,41 – 2,48 (2*H*, m), 2,85 – 2,92 (2*H*, m), 3,30 (1*H*, t), 3,71 – 3,82 (2*H*, m), 3,94 (2*H*, d), 3,99 (1*H*, d), 4,40 (1*H*, dd), 5,67 (1*H*, dd), 6,10 (1*H*, dd), 6,75 (1*H*, dd), 6,97 (1*H*, d), 7,28 (1*H*, d), 7,30 (1*H*, d), 7,38 (1*H*, s), 7,47 (1*H*, d), 12,75 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 423,1.

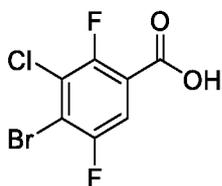
Поворотный изомер 1 1-((12*aR*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(2*H*)-ил)проп-2-ен-1-она, пример 10



К раствору поворотного изомера 2 (12*aR*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (180 мг, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл), *i*-PrOH (1 мл) и пиридине (0,118 мл, 1,46 ммоль) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (0,04 мл, 0,49 ммоль) по каплям в течение 5 мин и реакционную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение 10 мин.

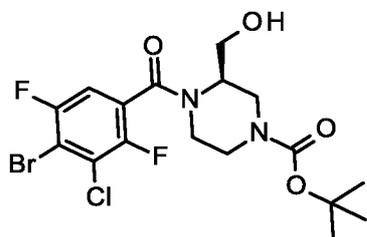
Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, растворяли в 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 2-1-((12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (42 мг, 20%) в виде твердого вещества кремового цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,10 (3H, s), 2,39 (1H, s), 2,72 – 2,95 (3H, m), 3,08 (1H, d), 3,31 – 3,43 (1H, m), 3,68 – 3,8 (2H, m), 3,91 (1H, d), 3,98 – 4,15 (1H, m), 4,34 – 4,47 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,14 (1H, d), 6,78 – 6,9 (1H, m), 6,99 (1H, d), 7,31 (2H, dd), 7,46 (1H, s), 7,48 (1H, s), 13,03 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 423.

#### 4-Бром-3-хлор-2,5-дифторбензойная кислота



4-Бром-2,5-дифторбензойную кислоту (10 г, 42,19 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (80 мл) при к. т. и полученную суспензию нагревали при 80°C. Затем добавляли *N*-Хлорсукцинимид (11,27 г, 84,39 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали на лед (200 г) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Неочищенный продукт, полученный после выпаривания, очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 60% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением 4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензойной кислоты (4,8 г, 42%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 7,81 (1H, dd), 13,98 (1H, s). *масса/заряд*: ES-[M+H]<sup>-</sup> = 271.

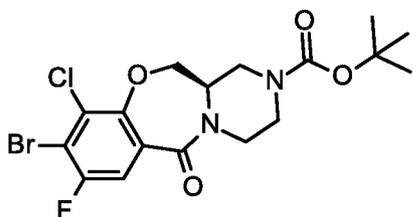
#### *Трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



*Трет*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (3,98 г, 18,42 ммоль) добавляли к 4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензойной кислоте (5 г, 18,42 ммоль), NATU (10,51 г, 27,63 ммоль) и DIPEA (6,43 мл, 36,84 ммоль) в THF (80 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-3-хлор-2,5-

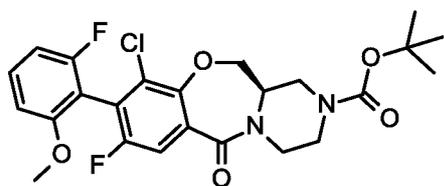
дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5,72 г, 66%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, d), 2,74 - 3,05 (1H, m), 3,15 (1H, t), 3,26 - 3,37 (2H, m), 3,41 - 3,63 (2H, m), 3,67 - 3,90 (1H, m), 3,94 - 4,14 (1H, m), 4,19 - 4,33 (1H, m), 4,44 - 5,00 (1H, m), 7,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 469.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Гидрид натрия (0,971 г, 24,27 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (5,7 г, 12,14 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2,02 г, 37%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,13 - 3,34 (1H, m), 3,44 - 3,50 (2H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,72 - 3,80 (1H, m), 3,85 - 3,90 (1H, m), 3,92 - 4,02 (1H, m), 4,32 (2H, d), 7,59 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 449.

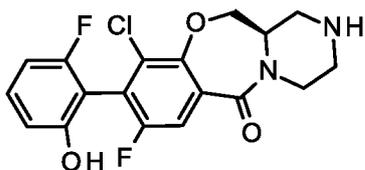
**Поворотный изомер 1 и поворотный изомер 2 *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата**



Смесь *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (656 мг, 1,46 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (496 мг, 2,92 ммоль) и карбоната калия (1210 мг, 8,75 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (11 мл) и воде (4 мл) дегазировали в течение 15 мин. Добавляли RuPhos Pd G3 (122 мг, 0,15 ммоль) и RuPhos (68,1 мг, 0,15 ммоль) при 25°C и нагревали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до 25°C раствор разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 x 100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH

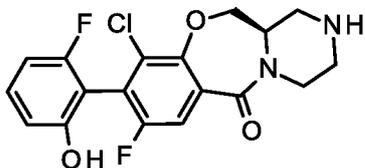
C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% по объему  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28-30% в  $\text{H}_2\text{O}$ )) и  $\text{MeCN}$  в качестве элюентов. В результате получали пену кремового цвета, которую очищали с применением SFC (колонка: Chiralpak IG, 30 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 50%  $\text{MeOH}$ , 0,1%  $\text{NH}_3$ /50%  $\text{scCO}_2$ , скорость потока: 100 мл/мин, BPR: 120 бар) с получением поворотного изомера 1 *трет*-бутил(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (208 мг, 29%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 30°C) 1,42 (9H, s), 3,48 (2H, s), 3,54 – 3,7 (2H, m), 3,75 – 3,85 (4H, m), 3,85 – 3,97 (1H, m), 3,97 – 4,06 (1H, m), 4,32 (2H, d), 6,98 (1H, t), 7,04 (1H, d), 7,47 – 7,59 (2H, m). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439$ . Далее получали поворотный изомер 2 *трет*-бутил(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (163 мг, 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 30°C) 1,42 (9H, s), 3,43 – 3,63 (4H, m), 3,63 – 3,73 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,89 – 4,07 (2H, m), 4,35 (2H, d), 6,97 (1H, t), 7,06 (1H, d), 7,49 – 7,59 (2H, m). *масса/заряд*:  $\text{ES}^-$   $[\text{M}-\text{H}]^- 493$ .

**Поворотный изомер 1 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она**



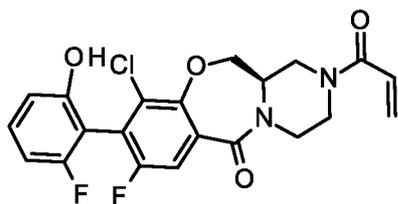
К поворотному изомеру 1 *трет*-бутил(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (108 мг, 0,22 ммоль) в  $\text{DCM}$  (3 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (1 М в  $\text{DCM}$ ) (1,309 мл, 1,31 ммоль) по каплям и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью  $\text{MeOH}$  и очищали посредством SCX (1 М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ) с получением поворотного изомера 1 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (83 мг, 100%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 30°C) 2,6 – 2,71 (1H, m), 2,83 (2H, qd), 2,94 (1H, dt), 3,17 (1H, d), 3,38 (1H, ddd), 3,77 – 3,92 (2H, m), 4,17 (1H, dd), 4,66 (1H, t), 6,73 – 6,86 (2H, m), 7,32 (1H, td), 7,50 (1H, d), 10,18 (1H, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,9$ . 1.

**Поворотный изомер 2 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она**



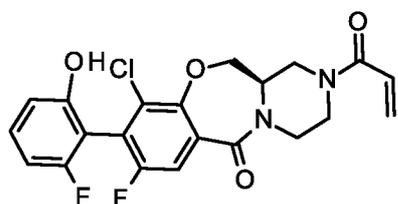
К поворотному изомеру 2 *tert*-бутил(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (163 мг, 0,33 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (2 М в DCM) (1,309 мл, 1,31 ммоль) по каплям и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 1 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (112 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,63 – 2,75 (1H, m), 2,77 – 2,99 (3H, m), 3,4 – 3,52 (1H, m), 3,76 – 3,89 (3H, m), 4,18 (1H, q), 4,66 (1H, t), 6,76 (1H, t), 6,83 (1H, d), 7,32 (1H, q), 7,53 (1H, d), 10,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 381. 1.

**Поворотный изомер 1 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она, пример 11**



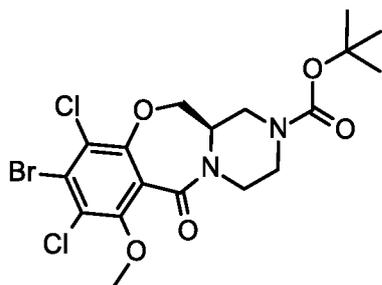
К раствору поворотного изомера 1 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (122 мг, 0,32 ммоль) в DCM (4 мл), *i*-PrOH (1 мл) и пиридине (0,078 мл, 0,96 ммоль) при -78°C медленно добавляли акрилоилхлорид (0,026 мл, 0,32 ммоль) по каплям в течение 5 мин и реакционную смесь затем перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, растворяли в MeCN и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (8 мг, 6%) в виде твердого вещества кремового цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN, 30°C) 3,6 – 3,85 (3H, m), 3,85 – 3,98 (2H, m), 4,04 (2H, dq), 4,23 – 4,42 (2H, m), 5,72 (1H, d), 6,14 – 6,28 (1H, m), 6,57 – 6,7 (1H, m), 6,74 – 6,89 (2H, m), 7,35 (1H, dt), 7,47 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 435,0. 1.

**Поворотный изомер 2 (12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она, пример 12**



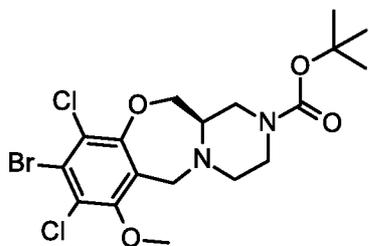
К раствору поворотного изомера 2 (12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (112 мг, 0,29 ммоль) в DCM (3 мл), i-PrOH (1 мл) и пиридине (0,071 мл, 0,88 ммоль) при -78°C добавляли акрилоилхлорид (0,024 мл, 0,29 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, растворяли в 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, диоксид кремния 5 мкм, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей по объему 1% NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 2 (12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (12 мг, 9%) в виде твердого вещества кремового цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 100°C) 3,57 – 3,82 (4H, m), 3,82 – 3,97 (2H, m), 3,97 – 4,14 (2H, m), 4,3 – 4,46 (2H, m), 5,70 (1H, dd), 6,14 (1H, dd), 6,63 – 6,76 (2H, m), 6,84 (1H, d), 7,31 (1H, q), 7,51 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 435,4.

***Трет*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дихлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



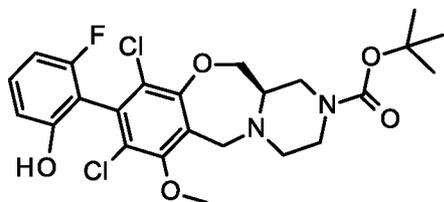
*N*-Хлорсукцинимид (0,37 г, 2,82 ммоль) и хлортриметилсилан (0,036 мл, 0,28 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору *трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,3 г, 2,82 ммоль) в MeCN (28 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 25°C. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), воды (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дихлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,39 г, 100%) в виде твердого вещества кремового цвета и применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,13 – 3,28 (1H, m), 3,39 (1H, d), 3,50 (1H, s), 3,67 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,93 – 4 (1H, m), 4,04 – 4,1 (1H, m), 4,1 – 4,19 (1H, m), 4,21 – 4,34 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 495.

***Трет*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дихлор-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Раствор комплекса боран-THF (1 M) (24,18 мл, 24,18 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *tert*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дихлор-7-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,5 г, 3,02 ммоль) в THF (6 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 20 ч и затем охлаждали до 25°C, гасили водой и насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (2x 100 мл), высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением *tert*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дихлор-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (0,97 г, 67%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,34 – 2,43 (1H, m), 2,69 – 2,84 (3H, m), 3,03 (1H, t), 3,61 – 3,75 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,93 (1H, d), 4,39 (1H, dd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 480,9.

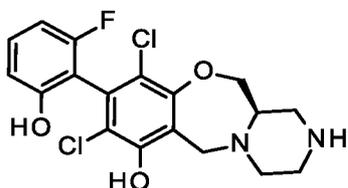
***Трет*-бутил(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Смесь (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (281 мг, 1,8 ммоль), *tert*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дихлор-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (870 мг, 1,8 ммоль) и карбоната калия (1496 мг, 10,83 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (13 мл) и воде (4 мл) дегазировали. Добавляли RuPhos Pd G3 (151 мг, 0,18 ммоль) и RuPhos (84 мг, 0,18 ммоль) при 25°C и реакцию смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до 25°C раствор разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу высушивали с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением *tert*-бутил(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (453 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР

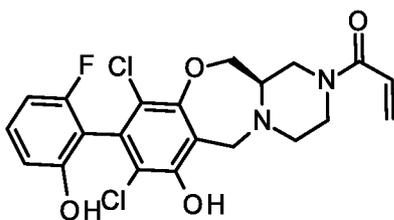
(400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,39 – 2,45 (1H, m), 2,63 – 2,77 (2H, m), 2,82 – 2,89 (1H, m), 2,95 – 3,06 (1H, m), 3,65 – 3,75 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,97 (1H, d), 4,36 – 4,45 (1H, m), 6,62 – 6,81 (2H, m), 7,27 (1H, q), 9,89 – 10,03 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 512,9.

**(12aR)-8,10-Дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-ол**



К *трет*-бутил(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (453 мг, 0,88 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли трибромид бора (1 М в DCM) (5,29 мл, 5,29 ммоль) по каплям и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-ола (351 мг, 100%) в виде твердого вещества кремового цвета. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,35 – 2,44 (2H, m), 2,55 – 2,65 (1H, m), 2,69 – 2,76 (1H, m), 2,76 – 2,93 (3H, m), 3,49 – 3,59 (1H, m), 3,59 – 3,71 (1H, m), 3,98 – 4,15 (2H, m), 4,21 – 4,32 (1H, m), 6,57 – 6,88 (2H, m), 7,24 (1H, q), 9,89 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 399.

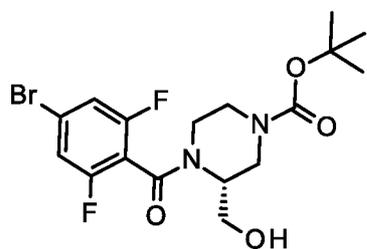
**Поворотный изомер 1 1-((12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она, пример 13, и поворотный изомер 2, пример 14**



К перемешиваемому раствору (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-ола (351 мг, 0,88 ммоль) и DIPEA (0,199 мл, 1,14 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,073 мл, 0,92 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл), промывали водой (2 x 20 мл), солевым раствором (20 мл) и высушивали посредством пропускания через картридж для разделения фаз. Растворитель удаляли с получением смолы, которую растворяли в холодном 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (20 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали с применением SFC (колонка: амилоза С от YMC, 20 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 40% MeOH = 0,1% NH<sub>3</sub>/60% scCO<sub>2</sub>, скорость потока: 60 мл/мин, BPR:

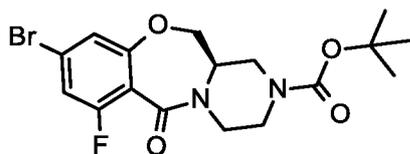
120 бар) с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (105 мг, 26%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,35 – 2,46 (1H, m), 2,64 – 2,73 (1H, m), 2,73 – 2,84 (1H, m), 2,89 (1H, d), 2,93 – 3,09 (1H, m), 3,57 – 3,74 (2H, m), 3,83 – 4,01 (1H, m), 4,01 – 4,22 (2H, m), 4,38 (1H, t), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,66 – 6,87 (3H, m), 7,24 (1H, q), 9,48 (1H, s), 9,87 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 453. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (60 мг, 15%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,37 – 2,45 (1H, m), 2,70 (1H, s), 2,77 – 2,95 (2H, m), 2,95 – 3,08 (1H, m), 3,61 (1H, d), 3,64 – 3,71 (1H, m), 3,90 (1H, t), 4,04 (1H, d), 4,14 (1H, d), 4,35 (1H, t), 5,70 (1H, s), 6,12 (1H, d), 6,71 (1H, t), 6,76 (1H, d), 6,79 – 6,88 (1H, m), 7,24 (1H, q), 9,58 (1H, s), 9,89 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 453.

***Трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



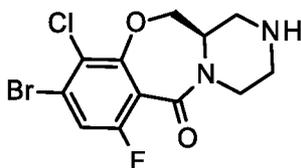
К 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоте (10 г, 42,19 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли *трет*-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (10,95 г, 50,63 ммоль) и триэтиламин (23,52 мл, 168,78 ммоль). Добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (29,8 мл 50% раствора в EtOAc, 50,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. Через 3 ч добавляли дополнительные порции *трет*-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (2,5 г) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксида (10 мл 50% раствора в EtOAc) и смесь перемешивали при к. т. Через еще 2 ч реакционную смесь промывали водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл) и затем соевым раствором (200 мл). Органическую часть пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-коричневого масла. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане с получением *трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (8,32 г, 45%) в виде белой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, 2 x s), 2,69 – 3,24 (3H, m), 3,31 – 3,62 (3H, m), 3,72 – 4,19 (2H, m), 4,26 – 4,58 (1H, m), 4,78 – 4,98 (1H, m), 7,53 – 7,69 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M-Вос] 334,9.

***Трет*-бутил(12aR)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Гидрид натрия (0,84 г 60% дисперсии в минеральном масле, 21,03 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,6-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (8,32 г, 19,11 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 5 мин до нагревания до к. т. Через 2 ч добавляли дополнительную порцию гидрида натрия (200 мг) и смесь перемешивали при к. т. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл). Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане, с получением *tert*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (6,46 г, 81%) в виде белой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 3,3 – 3,38 (1H, m), 3,42 – 3,53 (1H, m), 3,59 – 3,71 (3H, m), 3,83 – 3,96 (1H, m), 4,01 – 4,13 (1H, m), 4,13 – 4,29 (2H, m), 7,21 – 7,29 (1H, m), 7,49 (1H, dd). 19F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C) -111,16. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 415,0.

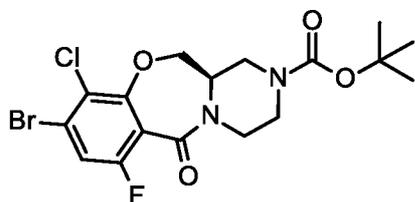
**(12*aR*)-9-Бром-10-хлор-7-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-он**



*Tert*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (6,46 г, 15,56 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (78 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Смесь нагревали при 60°C и одной порцией добавляли *N*-хлорсукцинимид (4,15 г, 31,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C. Через 30 мин добавляли дополнительную порцию *N*-хлорсукцинимид (2 г). Через еще 45 мин реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали на измельченный лед (200 г). Водный раствор подщелачивали до ~pH 10 с применением водного 2 М раствора гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл) и объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением (12*aR*)-9-бром-10-хлор-7-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (6,33 г, более 100%) в виде коричневой пены, которую применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 2,78 – 2,85 (2H, m), 2,95 – 3,09 (2H, m), 3,18 (1H, d), 3,87 – 3,98 (1H, m),

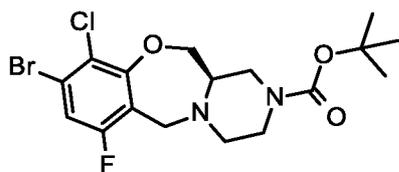
4,01 – 4,13 (3H, m), 4,75 (1H, dd), 7,73 (1H, d). 19F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -114,39 (J = 9,1).  
масса/заряд: ES+ [M+H]+ 348,8.

**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



(12aR)-9-Бром-10-хлор-7-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-он (6,33 г, 14,49 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) и триэтиламинe (6,06 мл, 43,46 ммоль) и последовательно добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (4,74 г, 21,73 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. Через 60 мин реакционную смесь промывали водой (100 мл). Органическую часть пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением темно-коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (5,81 г, 89%) в виде бледно-коричневой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,42 (9H, s), 3,42 – 3,53 (1H, m), 3,59 – 3,73 (4H, m), 3,85 – 3,99 (1H, m), 4,05 – 4,16 (1H, m), 4,24 (1H, dd), 4,28 – 4,41 (1H, m), 7,75 (1H, d). 19F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -114,46 – -112,02. масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ 394,8.

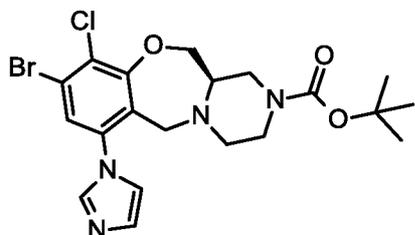
**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (5,81 г, 12,92 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и добавляли комплекс боран-THF (129 мл 1 М раствора, 129,20 ммоль) при к. т. Полученный раствор нагревали при 75°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили посредством добавления по каплям водного насыщенного раствора хлорида аммония (200 мл). Полученную смесь перемешивали до остановки вспенивания и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением бледно-желтого остатка. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-

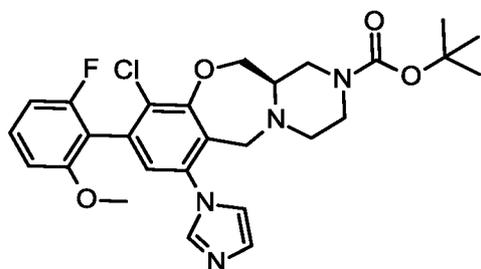
6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (5,34 г, 95%) в виде бесцветного остатка. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,40 (9H, s), 2,32 – 2,41 (1H, m), 2,68 – 2,83 (3H, m), 3 – 3,11 (1H, m), 3,55 – 3,73 (3H, m), 3,80 (1H, dd), 3,90 (1H, d), 4,41 (1H, dd), 7,50 (1H, d). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -116,50 (J = 8,8). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 434,9.

**Трет-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Трет-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (500 мг, 1,15 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) и последовательно добавляли фосфат калия (1,22 г, 5,74 ммоль) и 1*H*-имидазол (117 мг, 1,72 ммоль). Смесь запечатывали и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением трет-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (162 мг, 29%) в виде бесцветной сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,46 (9H, s), 2,31 (1H, td), 2,6 – 2,81 (3H, m), 3 – 3,1 (1H, m), 3,22 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,63 – 3,88 (3H, m), 4,40 (1H, dd), 7,08 (1H, t), 7,21 – 7,23 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,6 – 7,63 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 482,9.

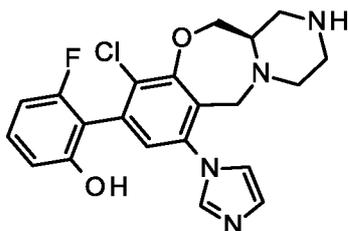
**Трет-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор трет-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (160 мг, 0,33 ммоль) и (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (112 мг, 0,66 ммоль) в 2 М водном растворе карбоната натрия (0,50 мл, 0,99 ммоль) и 2-метилтетрагидрофурана (2,5 мл) дегазировали. Добавляли RuPhos G3 (28

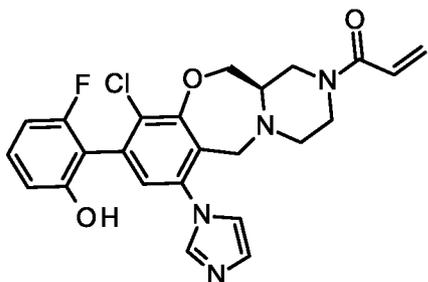
мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (15 мг, 0,03 ммоль) и смесь нагревали при 60°C. Через 3 ч добавляли дополнительную порцию (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (112 мг, 0,66 ммоль) и смесь выдерживали для перемешивания при 60°C. Через еще 5 ч реакционную смесь охлаждали до к. т. Органическую часть собирали и водный раствор промывали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (170 мг, 97%) в виде бледно-желтой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,36 – 1,45 (9H, m), 2,2 – 2,32 (2H, m), 2,92 – 3,04 (1H, m), 3,15 (1H, dd), 3,57 – 3,9 (8H, m), 4,34 – 4,58 (2H, m), 6,93 (1H, td), 7,00 (1H, dd), 7,07 – 7,16 (2H, m), 7,36 – 7,43 (1H, m), 7,43 – 7,51 (1H, m), 7,78 – 7,87 (1H, m). 19F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -114,02 – -113,92, -113,86 – -113,69. масса/заряд: ES+ [M+H]+ 529,0.

**2-[(12a*R*)-10-хлор-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенол**



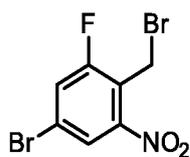
*Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-метоксифенил)-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (170 мг, 0,32 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли трибромид бора (3,78 мл 1 М раствора в DCM, 3,78 ммоль). Суспензию доводили до к. т. и перемешивали. Через 15 мин реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли MeOH (20 мл), а затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 2-[(12a*R*)-10-хлор-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (123 мг, 92%) в виде бледно-желтого остатка. масса/заряд: ES+ [M+H]+ 415,0.

**1-[(12a*R*)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 15**



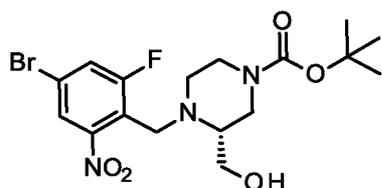
К раствору 2-[(12aR)-10-хлор-7-(1H-имидазол-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (123 мг, 0,30 ммоль) и триэтиламина (54 мкл, 0,39 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (26,5 мкл, 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C. Через 10 мин смесь гасили посредством добавления воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл), а затем добавляли 2-метилтетрагидрофуран (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением бледно-желтого остатка. Данное вещество растворяли в 7 н аммиаке в MeOH и перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого остатка. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1H-имидазол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (6,3 мг, 5%) в виде белого остатка. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 2,25 – 2,49 (1H, m), 2,47 – 2,87 (3H, m), 2,91 – 3,13 (1H, m), 3,14 – 3,44 (2H, m), 3,51 – 3,95 (3H, m), 4,22 – 4,53 (2H, m), 5,7 – 5,78 (1H, m), 6,26 – 6,39 (1H, m), 6,54 (1H, ddd), 6,67 – 6,76 (1H, m), 6,84 (1H, dd), 7,07 – 7,16 (2H, m), 7,19 – 7,25 (1H, m), 7,63 – 7,69 (1H, m), 8,56 (1H, s). 19F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -113,58 – -113, -112,98 – -112,7. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 469,0.

### 5-Бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензол



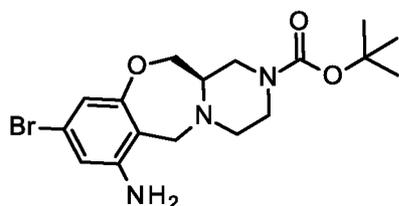
К раствору 5-бром-1-фтор-2-метил-3-нитробензола (5 г, 21,37 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляли N-бромсукцинимид (4,94 г, 27,77 ммоль) и бензойный пероксиангидрид (0,26 г, 1,07 ммоль) и раствор перемешивали с обратным холодильником. Через 6 ч добавляли дополнительную порцию N-бромсукцинимид (2 г, 0,6 экв.) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт растворяли в DCM (20 мл), фильтровали и очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в гептане, с получением 5-бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола (5,88 г, 88%) в виде бледно-желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 4,76 (2H, d), 7,58 (1H, dd), 8,01 (1H, t). 19F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -109,66 (J = 8,6, 1,6).

***Трет*-бутил(3*R*)-4-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



К раствору 5-бром-2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола (5,88 г, 18,79 ммоль) и *трет*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (4,47 г, 20,67 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляли карбонат калия (7,79 г, 56,37 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане, с получением бледно-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. Твердое вещество растворяли в DCM (100 мл) и промывали водным 1 М раствором лимонной кислоты (100 мл). Органическую часть высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением *трет*-бутил(3*R*)-4-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (8,2 г, 97%) в виде бледно-желтого масла, которое затвердевало при отстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,38 (9H, s), 2,02 – 2,15 (1H, m), 2,33 – 2,39 (1H, m), 2,4 – 2,47 (1H, m), 2,96 – 3,11 (2H, m), 3,11 – 3,45 (3H, m), 3,53 – 3,76 (2H, m), 4,11 (1H, d), 4,46 – 4,75 (1H, m), 7,87 – 8,04 (2H, m). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -112,06. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 448,0.

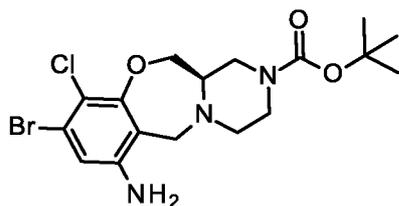
***Трет*-бутил(12*aR*)-7-амино-9-бром-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Гидрид натрия (0,64 г 60% дисперсии в минеральном масле, 15,95 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*R*)-4-[(4-бром-2-фтор-6-нитрофенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (6,5 г, 14,50 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 5 мин и затем медленно доводили до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили посредством медленного добавления водного насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% метил-*трет*-бутилового эфира в гептане, с получением смеси *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-нитро-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата и *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-7-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата в соотношении 2:1 в виде коричневой сухой пленки (3,11

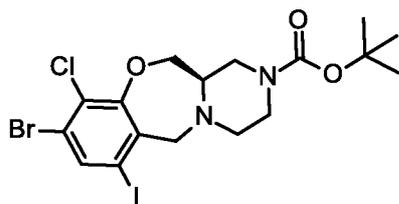
г, 7,26 ммоль). Данную смесь растворяли в уксусной кислоте (50 мл) и добавляли железо одной порцией (1,014 г, 18,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C. Через 1 ч, реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и добавляли водный насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин до остановки вспенивания. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 150 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в DCM, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-7-амино-9-бром-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,97 г, 17%) в виде темно-желтой смолы. Смолу растворяли в смеси DCM/гептан в соотношении 1:1 (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в названии соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,46 (9*H*, s), 2,46 (1*H*, ddd), 2,68 (1*H*, tt), 2,78 – 2,9 (2*H*, m), 3,18 (1*H*, ddd), 3,60 (2*H*, d), 3,62 – 3,73 (4*H*, m), 3,74 – 3,82 (1*H*, m), 4,15 (1*H*, dd), 6,59 (1*H*, d), 6,63 (1*H*, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 398,0.

***Трет*-бутил(12a*R*)-7-амино-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



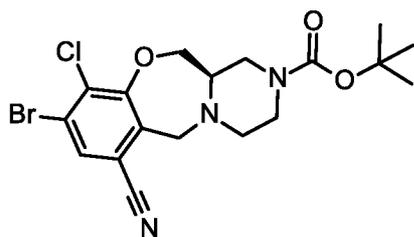
*Трет*-бутил(12a*R*)-7-амино-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (800 мг, 2,01 ммоль) растворяли в MeCN (20 мл) и охлаждали до -10°C. Последовательно добавляли *N*-хлорсукцинимид (268 мг, 2,01 ммоль) и каплю хлортриметилсилана и полученную смесь перемешивали при -10°C. Через 1 ч смесь медленно довели до к. т. и перемешивали. Через еще 1 ч реакционную смесь гасили посредством добавления водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой пены. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-7-амино-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (301 мг, 35%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,40 (9*H*, s), 2,24 – 2,35 (1*H*, m), 2,56 – 2,73 (2*H*, m), 2,83 – 2,9 (1*H*, m), 3,03 (1*H*, t), 3,41 (1*H*, d), 3,48 – 3,66 (3*H*, m), 3,70 (1*H*, d), 4,25 (1*H*, dd), 5,51 (2*H*, s), 6,76 (1*H*, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 431,9.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



К раствору *трет*-бутил(12a*R*)-7-амино-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (300 мг, 0,69 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли йодид меди (I) (158 мг, 0,83 ммоль). По каплям добавляли *трет*-бутилнитрит (0,116 мл, 1,39 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C. Через 2 ч реакционной смеси обеспечивали охлаждение до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (107 мг, 28%) в виде бледно-желтой сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,45 (9H, s), 2,49 – 2,58 (1H, m), 2,74 – 2,87 (1H, m), 2,87 – 3,06 (2H, m), 3,25 – 3,37 (1H, m), 3,57 – 3,69 (2H, m), 3,7 – 3,79 (1H, m), 3,91 – 4,09 (2H, m), 4,32 (1H, dd), 7,86 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 542,7.

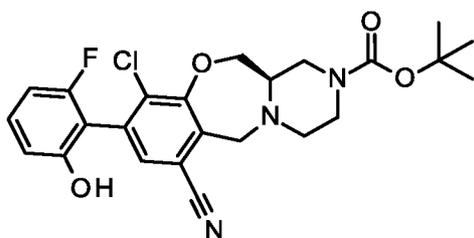
***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-циано-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в DMF (2 мл). Последовательно добавляли цианид цинка (25,9 мг, 0,22 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (42,5 мг, 0,04 ммоль) и полученный раствор нагревали при 100°C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до

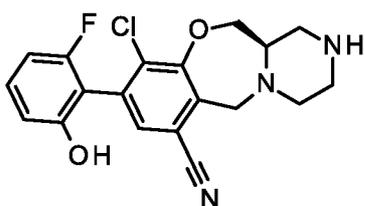
30% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-циано-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (63 мг, 77%) в виде бесцветной сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,46 (9H, s), 2,47 – 2,61 (1H, m), 2,75 – 2,89 (1H, m), 2,9 – 3,02 (2H, m), 3,19 – 3,35 (1H, m), 3,6 – 3,82 (3H, m), 3,93 (1H, d), 4,08 (1H, d), 4,29 – 4,38 (1H, m), 7,63 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ 385,9.

***Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-7-циано-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-циано-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (63 мг, 0,14 ммоль) и (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (44,4 мг, 0,28 ммоль) в 2 М водном растворе карбоната натрия (0,213 мл, 0,43 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуране (1 мл) дегазировали с помощью азота в течение 5 мин. Добавляли RuPhos G3 (12 мг, 0,01 ммоль) и RuPhos (7 мг, 0,01 ммоль) и смесь нагревали при 60°C. Через 1 ч смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой (10 мл). Смесь фильтровали через небольшой слой CELITE™ и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-7-циано-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (54 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,47 (9H, s), 2,47 – 2,68 (1H, m), 2,8 – 3,01 (3H, m), 3,16 – 3,34 (1H, m), 3,66 – 3,91 (3H, m), 3,96 – 4,18 (2H, m), 4,31 – 4,42 (1H, m), 5,33 (1H, s), 6,71 – 6,81 (3H, m), 7,38 (1H, d). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -112,90. масса/заряд: ES+ [M+H]+ 474,1.

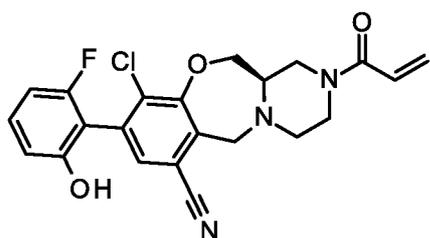
**(12a*R*)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрил**



*Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-7-циано-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (54 мг, 80%) (54 мг, 0,11 ммоль) растворяли

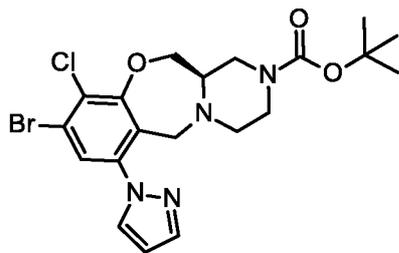
в DCM (1 мл) и добавляли TFA (0,5 мл). Раствор перемешивали при к. т. Через 1 ч смесь разбавляли с помощью DCM (10 мл) и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрила (33 мг, 77%) в виде бесцветного твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 374,0.

**(12aR)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрил, пример 16**



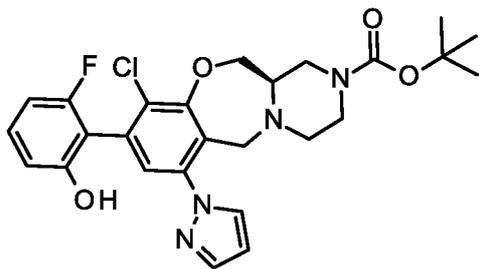
К раствору (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрила (33 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламина (16 мкл, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (7,89 мкл, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C. Через 5 мин реакционную смесь гасили посредством добавления нескольких капель MeOH. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество растворяли в MeOH (1 мл) и добавляли 7 н аммиак в MeOH (0,5 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 5 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в DCM (5 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого остатка. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, id 30 x 100 мм, размер частиц 5 микрон), элюировали с помощью 30-60% MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) с получением (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрила (9,9 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 2,48 – 2,63 (1H, m), 2,81 – 3,1 (3H, m), 3,33 – 3,5 (1H, m), 3,61 – 3,87 (2H, m), 3,93 – 4,16 (3H, m), 4,25 – 4,38 (1H, m), 5,65 – 5,73 (1H, m), 6,18 – 6,31 (1H, m), 6,41 – 6,55 (1H, m), 6,61 – 6,77 (2H, m), 7,15 – 7,24 (1H, m), 7,32 (1H, 2 x s). 19F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -113,47 – -112,63. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 428,0.

**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-7-(1H-пиразол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (580 мг, 1,33 ммоль), 1*H*-пиразол (109 мг, 1,60 ммоль) и фосфат калия (1,41 г, 6,66 ммоль) суспендировали в DMF (10 мл) и запечатывали в пробирке для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. В пробирку для обработки микроволновым излучением добавляли дополнительную порцию 1*H*-пиразола (100 мг) и повторно запечатывали. Реакционную смесь нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 1,25 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого остатка (1,1 г). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (337 мг, 52%) в виде бесцветной смолы. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,42 (9*H*, s), 2,35 (1*H*, ddd), 2,58 – 2,71 (1*H*, m), 2,71 – 2,85 (2*H*, m), 3,11 (1*H*, t), 3,46 (1*H*, d), 3,62 (1*H*, d), 3,65 – 3,86 (3*H*, m), 4,36 (1*H*, dd), 6,41 – 6,45 (1*H*, m), 7,40 (1*H*, s), 7,60 (1*H*, dd), 7,69 (1*H*, dd). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 482,9.

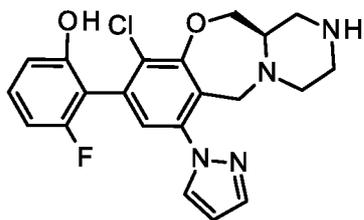
***Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (337 мг, 0,70 ммоль) и (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (217 мг, 1,39 ммоль) в 2 М водном растворе карбоната натрия (1,05 мл, 2,09 ммоль) и 2-метилтетрагидрофуране (6 мл) дегазировали с помощью азота в течение 5 мин. Добавляли RuPhos G3 (58,3 мг, 0,07 ммоль) и RuPhos (32,5 мг, 0,07 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой

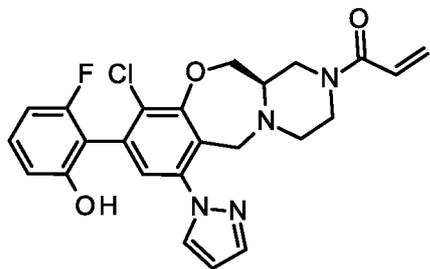
кислоты (100 мг) и реакционную смесь перемешивали при нагревании в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (100 мг) и смесь перемешивали при 60°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и 2-метилтетрагидрофураном (20 мл). Органический слой собирали и водный слой экстрагировали с помощью дополнительной порции 2-метилтетрагидрофурана (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали под давлением с получением оранжевого остатка. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (224 мг, 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,40 (9*H*, s), 2,26 – 2,37 (1*H*, m), 2,54 – 2,63 (1*H*, m), 2,64 – 2,87 (2*H*, m), 2,91 – 3,1 (1*H*, m), 3,34 – 3,51 (1*H*, m), 3,57 – 3,77 (2*H*, m), 3,77 – 3,92 (2*H*, m), 4,34 – 4,57 (1*H*, m), 6,49 – 6,59 (1*H*, m), 6,73 (1*H*, td), 6,80 (1*H*, dd), 7,09 (1*H*, s), 7,16 – 7,33 (1*H*, m), 7,67 – 7,82 (1*H*, m), 7,9 – 8,1 (1*H*, m), 9,9 – 10,1 (1*H*, m). 19*F* ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -115,79 – -112,35. масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 515,0.

**2-[(12a*R*)-10-Хлор-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенол**



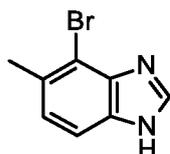
6 М HCl в *i*-PrOH (0,725 мл, 4,35 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (224 мг, 0,430 ммоль) в MeOH (5 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч. Добавляли дополнительную порцию 6 М HCl в *i*-PrOH (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительную порцию 6 М кислоты HCl в *i*-PrOH (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого порошка. Данное вещество очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 2-[(12a*R*)-10-хлор-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (141 мг, 78%) в виде бесцветной сухой пленки. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 2,23 – 2,49 (2*H*, m), 2,58 – 2,96 (6*H*, m), 3,26 – 3,39 (1*H*, m), 3,45 – 3,78 (2*H*, m), 4,25 (1*H*, dd), 5,19 (1*H*, s), 6,38 (1*H*, dt), 6,57 (2*H*, dt), 7,02 – 7,17 (2*H*, m), 7,54 – 7,74 (2*H*, m). 19*F* ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -113,33 (J = 7,7), -112,91 (J = 7,6). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 415,0.

**1-[(12a*R*)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 17**



К раствору 2-[(12a*R*)-10-хлор-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (141 мг, 0,340 ммоль) и триэтиламина (262 мкл, 1,88 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (30,4 мкл, 0,370 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли дополнительную порцию акрилоилхлорида (30,4 мкл, 0,37 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,1 ч. Смесь гасили посредством добавления воды (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением бледной желтой пены. Данное вещество растворяли в 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH (3 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого остатка (201 мг). Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, id 30 x 100 мм, размер частиц 5 микрон) с применением 25-50% MeCN в воде (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) с получением 65 мг продукта. Данное вещество повторно очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, id 30 x 100 мм, размер частиц 5 микрон) с применением воды (содержащей 0,1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он (36 мг, 23%) в виде желтого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 2,24 – 2,41 (2H, m), 2,69 – 3,14 (3H, m), 3,35 – 3,51 (1H, m), 3,75 – 4,02 (3H, m), 4,03 – 4,21 (1H, m), 4,42 – 4,6 (1H, m), 5,61 – 5,78 (1H, m), 6,12 (1H, d), 6,5 – 6,57 (1H, m), 6,61 – 6,9 (3H, m), 7,07 (1H, d), 7,23 (1H, q), 7,77 (1H, d), 7,97 – 8,04 (1H, m), 10,01 (1H, br s). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -114,42 – -113,57. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 469,0.

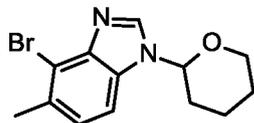
**4-Бром-5-метил-1*H*-бензимидазол**



3-Бром-4-метилбензол-1,2-диамин (2,0 г, 9,95 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (20 мл, 530,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 75 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали

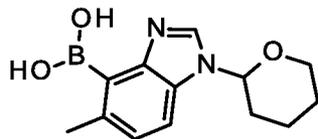
посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 4-бром-5-метил-1*H*-бензимидазола (2,1 г, 100%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 2,54 (3H, s), 7,19 (1H, d), 7,57 (1H, s), 8,03 (1H, s), 9,25 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 211.

#### 4-Бром-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-бензимидазол



Смесь 4-бром-5-метил-1*H*-бензимидазола (2,1 г, 9,94 ммоль), 3,4-дигидро-2*H*-пирана (4,54 мл, 49,68 ммоль) и гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,283 г, 1,49 ммоль) в THF (80 мл) перемешивали при 65°C в течение 23 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (150 мл) и последовательно промывали водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (75 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% EtOAc в гептане, с получением 4-бром-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-бензимидазола (2,2 г, 75%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,63 - 1,85 (3H, m), 2,04 - 2,21 (3H, m), 2,54 (3H, s), 3,74 (1H, td), 4,10 (1H, d), 5,46 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,36 (1H, d), 8,06 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 297.

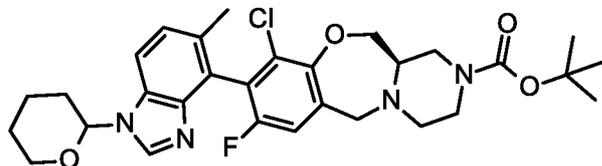
#### [5-Метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-4-ил]бороновая кислота



Дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (525 мг, 0,71 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,81 г, 7,11 ммоль), 4-бром-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-бензимидазол (2,1 г, 7,11 ммоль) и ацетат калия (1,75 г, 17,79 ммоль) растворяли в DMA (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 155°C в течение 105 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли водой (80 мл). Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 3) и объединенные органические экстракты промывали водой (80 мл) и соевым раствором (80 мл). Органическую часть пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества, которое очищали посредством препаративной HPLC (RediSepRF C18 GOLD, 150 грамм, HP C18), элюировали водой (содержащей 0,1% по объему муравьиной кислоты) и MeCN с получением [5-метил-1-(оксан-2-ил)-1*H*-бензимидазол-4-ил]бороновой кислоты (1,87 г, более 100%) в виде оранжевого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,75 (2H, d), 2,13 - 2,25

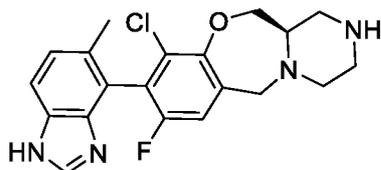
(2H, m), 2,60 (3H, s), 2,63 - 2,69 (2H, m), 3,75 (2H, td), 5,68 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 7,61 (1H, d), 8,46 (1H, s), 8,95 (2H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 261.

***Трет*-бутил(12aR)-10-хлор-8-фтор-9-[5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-бензимидазол-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



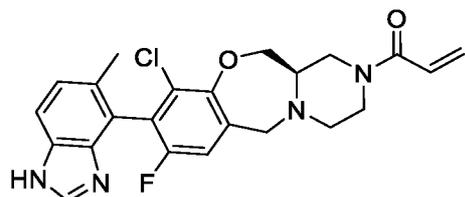
*Трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (653 мг, 1,50 ммоль) добавляли к [5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-бензимидазол-4-ил]бороновой кислоте (780 мг, 3 ммоль), RuPhos (70 мг, 0,15 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (125 мг, 0,15 ммоль) и карбонату калия (518 мг, 3,75 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) (соотношение 4:1) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Полученную неочищенную реакцию смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 70% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12aR)-10-хлор-8-фтор-9-[5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-бензимидазол-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (845 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 1,52 - 1,82 (4H, m), 1,95 - 2,07 (2H, m), 2,13 (3H, d), 2,21 (1H, d), 2,35 - 2,39 (1H, m), 2,74 - 2,82 (3H, m), 3,06 - 3,14 (1H, m), 3,17 (2H, s), 3,75 (2H, d), 3,85 - 4,05 (2H, m), 4,34 (1H, d), 5,66 (1H, d), 7,26 (1H, d), 7,63 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,24 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 571.

**(12aR)-10-Хлор-8-фтор-9-(5-метил-1H-бензимидазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин**



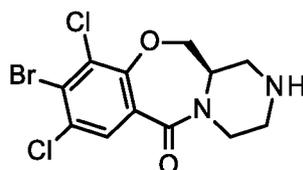
*Трет*-бутил(12aR)-10-хлор-8-фтор-9-[5-метил-1-(оксан-2-ил)-1H-бензимидазол-4-ил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (785 мг, 1,37 ммоль) добавляли к *p*-толуолсульфоновой кислоте (1183 мг, 6,87 ммоль) в MeOH (15 мл) и воде (3 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 30% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением (12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1H-бензимидазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепина (310 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,12 (3H, d), 2,22 - 2,43 (3H, m), 2,60 - 2,89 (5H, m), 3,52 - 3,77 (2H, m), 3,78 - 3,89 (1H, m), 4,16 - 4,30 (1H, m), 7,08 - 7,20 (1H, m), 7,25 - 7,36 (1H, m), 7,54 (1H, d), 8,07 (1H, d), 12,21 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 387.

Поворотный изомер 1 1-((12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она, пример 18, и поворотный изомер 2, пример 19



Акрилоилхлорид (45,6 мг, 0,50 ммоль) добавляли к (12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1*H*-бензимидазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепину (150 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,203 мл, 1,16 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN. В результате получали поворотный изомер 1 1-((12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (19,5 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,14 (3H, s), 2,36 - 2,46 (1H, m), 2,77 - 2,90 (2H, m), 3,05 - 3,17 (1H, m), 3,35 - 3,44 (1H, m), 3,59 - 3,71 (1H, m), 3,74 - 4,07 (4H, m), 4,32 - 4,45 (1H, m), 5,66 - 5,74 (1H, m), 6,08 - 6,18 (1H, m), 6,76 - 6,89 (1H, m), 7,12 - 7,21 (1H, m), 7,23 - 7,38 (1H, m), 7,45 - 7,63 (1H, m), 8,05 (1H, d), 12,29 (1H, d). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 441. Далее получали поворотный изомер 2 1-((12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (14 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,10 (3H, s), 2,37 - 2,46 (1H, m), 2,80 - 2,90 (2H, m), 3,15 - 3,21 (1H, m), 3,36 - 3,47 (1H, m), 3,58 - 4,02 (5H, m), 4,32 - 4,45 (1H, m), 5,67 - 5,75 (1H, m), 6,09 - 6,19 (1H, m), 6,77 - 6,90 (1H, m), 7,11 - 7,20 (1H, m), 7,23 - 7,36 (1H, m), 7,45 - 7,63 (1H, m), 8,08 (1H, d), 12,31 (1H, d). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 441.

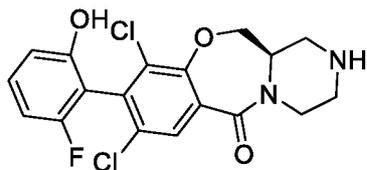
**(12aR)-9-Бром-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-он**



*N*-Хлорсукцинимид (1,856 г, 13,90 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (2 г, 4,63 ммоль) в концентрированной серной кислоте (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь подщелачивали с помощью 2 М NaOH, экстрагировали с помощью DCM

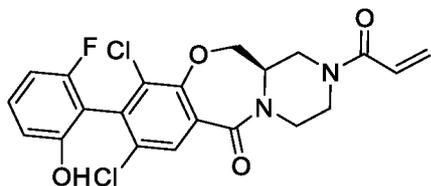
(200 мл x 3) и органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 60% MeOH в воде, с получением (12aR)-9-бром-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (0,5 г, 30%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,05 - 2,36 (4H, m), 2,87 - 3,23 (3H, m), 3,38 - 3,76 (1H, m), 3,78 - 3,98 (1H, m), 7,16 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 365.

**(12aR)-8,10-Дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-он**



RuPhos-Pd-G3 (91 мг, 0,11 ммоль) и RuPhos (51 мг, 0,11 ммоль) добавляли к (12aR)-9-бром-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-ону (400 мг, 1,09 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (204 мг, 1,31 ммоль) и карбонату натрия (290 мг, 2,73 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) (соотношение 4:1) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 60% MeCN в воде (0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), с получением (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (50 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,96 - 3 (4H, m), 3,72 - 3,76 (3H, m), 3,93 - 3,98 (1H, m), 4,29 (1H, d), 4,66 - 4,76 (1H, m), 6,71 - 6,86 (2H, m), 7,25 - 7,36 (1H, m), 7,88 (1H, d), 10,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 397.

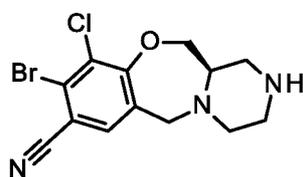
**Поворотный изомер 1 (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она, пример 20, и поворотный изомер 2, пример 21**



Акрилоилхлорид (10 мг, 0,11 ммоль) добавляли к (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-ону (50 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (0,066 мл, 0,38 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и

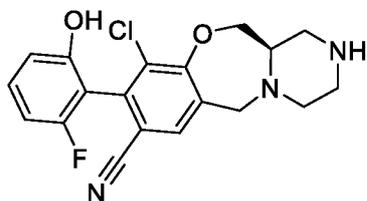
MeCN. В результате получали поворотный изомер 1 (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (24 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,35 - 4,17 (7H, m), 4,27 - 4,70 (2H, m), 5,59 - 5,96 (1H, m), 6,03 - 6,39 (1H, m), 6,49 - 7 (3H, m), 7,15 - 7,39 (1H, m), 7,77 (1H, d), 10,10 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 451. Далее получали поворотный изомер 2 (12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (13 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,35 - 4,21 (7H, m), 4,21 - 4,56 (2H, m), 5,47 - 5,85 (1H, m), 6,05 - 6,41 (1H, m), 6,58 - 7,14 (3H, m), 7,14 - 7,58 (1H, m), 7,80 (1H, d), 10,19 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 451.

**(12aR)-9-Бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрил**



Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (208 мг, 0,18 ммоль) добавляли к дицианоцинку (127 мг, 1,08 ммоль) и (12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепину (400 мг, 0,9 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч и очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 80% MeOH в воде, с получением (12aR)-9-бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (200 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,30 - 2,35 (2H, m), 2,61 - 2,65 (2H, m), 2,72 - 2,76 (3H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 4,03 (1H, q), 4,30 - 4,38 (1H, m), 7,73 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 342.

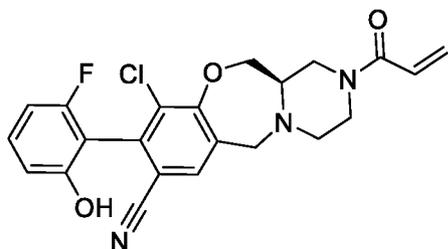
**(12aR)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрил**



RuPhos-Pd-G3 (48,8 мг, 0,06 ммоль) и RuPhos (27 мг, 0,06 ммоль) добавляли к (12aR)-9-бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу (200 мг, 0,58 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (109 мг, 0,70 ммоль) и карбонату натрия (155 мг, 1,46 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч и очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 60% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила

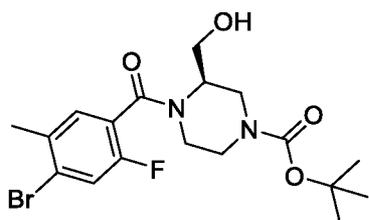
(110 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,20 - 2,42 (1H, m), 2,59 - 2,83 (4H, m), 3,48 - 3,96 (5H, m), 4,27 - 4,42 (1H, m), 6,83 (1H, s), 7,12 - 7,23 (2H, m), 7,33 - 7,44 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 374.

**Поворотный изомер 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила, пример 22, и поворотный изомер 2, пример 23**



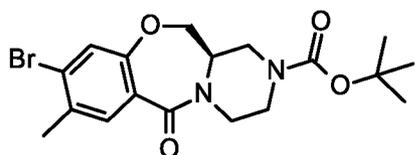
Акрилоилхлорид (19,37 мг, 0,21 ммоль) добавляли к (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу (80 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (0,112 мл, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Kinetex EVO C18, колонка 30\*150, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (15 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,41 - 2,51 (1H, m), 2,62 - 2,80 (3H, m), 2,94 - 3,15 (1H, m), 3,65 - 4,15 (5H, m), 4,38 - 4,91 (1H, m), 5,41 - 5,88 (1H, m), 6,09 (1H, d), 6,62 - 6,91 (3H, m), 7,35 (1H, d), 7,84 (1H, s), 10,31 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 428. Далее получали поворотный изомер 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (10 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,41 - 2,51 (1H, m), 2,73 - 2,77 (1H, m), 2,85 - 2,89 (2H, m), 2,99 - 3,03 (1H, m), 3,79 - 3,94 (4H, m), 3,95 - 4,03 (1H, m), 4,51 - 4,59 (1H, m), 5,70 - 5,81 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,72 - 6,77 (3H, m), 7,28 7,34 (1H, m), 7,82 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 428.

**Трет-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2-фтор-5-метилбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



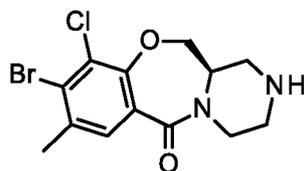
DIPEA (8,99 мл, 51,49 ммоль) добавляли к 4-бром-2-фтор-5-метилбензойной кислоте (4 г, 17,16 ммоль), НАТУ (9,79 г, 25,75 ммоль) и *трет*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (3,90 г, 18,02 ммоль) в DMF (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали соевым раствором (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 20 до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2-фтор-5-метилбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (6 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,25 (9H, s), 2,78 - 3,04 (2H, m), 3,16 - 3,62 (5H, m), 3,77 - 4,22 (2H, m), 4,20 - 4,75 (2H, m), 4,82 - 5,23 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,50 - 7,81 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



1 М бис(триметилсилил)амид лития в THF (13,91 мл, 13,91 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2-фтор-5-метилбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (5 г, 11,59 ммоль) в DMF (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное неочищенное масло растирали с водой с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (3,5 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,25 (9H, s), 2,80 - 3,04 (2H, m), 3,04 - 3,65 (6H, m), 3,65 - 4,20 (2H, m), 4,17 - 4,63 (1H, m), 4,63 - 5,07 (1H, m), 7,14 - 7,50 (1H, m), 7,62 - 7,83 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 411.

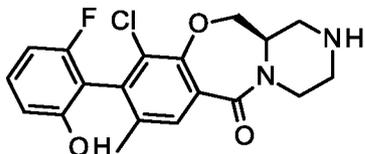
**(12*aR*)-9-Бром-10-хлор-8-метил-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-он**



*N*-Хлорсукцинимид (0,649 г, 4,86 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1 г, 2,43 ммоль) в концентрированной серной кислоте (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Доводили pH реакционной смеси до 8 с помощью 2 М NaOH. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 3). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от

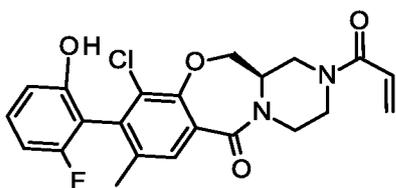
20 до 80% MeOH в воде, с получением (12aR)-9-бром-10-хлор-8-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (0,35 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,45 (3H, s), 2,77 - 3,15 (4H, m), 3,47 - 3,75 (1H, m), 3,77 - 4,07 (2H, m), 4 - 4,37 (1H, m), 4,66 (1H, t), 7,60 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 345.

**(12aR)-10-Хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-он**



RuPhos-Pd-G3 (145 мг, 0,17 ммоль) добавляли к (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (338 мг, 2,17 ммоль), RuPhos (81 мг, 0,17 ммоль), (12aR)-9-бром-10-хлор-8-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-ону (300 мг, 0,87 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (360 мг, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 80% MeOH в воде, с получением (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (130 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,12 (3H, s), 3,17 - 3,25 (3H, m), 3,87 - 4,21 (4H, m), 4,21 - 4,38 (1H, m), 4,62 - 4,77 (1H, m), 6,68 - 6,80 (2H, m), 7,18 - 7,36 (1H, m), 7,72 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 377.

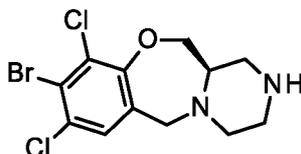
**Поворотный изомер 1 (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она, пример 24, и поворотный изомер 2, пример 25**



Акрилоилхлорид (25,9 мг, 0,29 ммоль) добавляли к DIPEA (0,167 мл, 0,96 ммоль) и (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-ону (120 мг, 0,32 ммоль) в DMF (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч и очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 80% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IG, 20\*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А:Hex:DCM=3:1--HPLC, подвижная фаза В: IPA--HPLC; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 50 В до 50 В в течение 10 мин). В результате получали поворотный изомер 1 (12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-

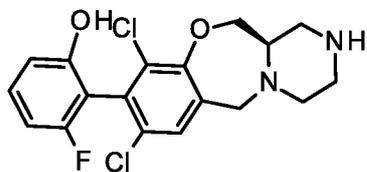
6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (18 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,01 (3H, s), 3,65 - 3,83 (1H, m), 3,90 - 4,04 (6H, m), 4,15 - 4,31 (2H, m), 5,72 (1H, d), 6,10 - 6,22 (1H, m), 6,66 - 6,89 (3H, m), 7,28 (1H, t), 7,53 (1H, d), 9,98 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431. Далее получали поворотный изомер 2 (12*aR*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (18 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,03 (3H, s), 3,71 - 3,88 (1H, m), 3,90 - 4,04 (6H, m), 4,25 - 4,35 (2H, m), 5,72 (1H, d), 6,10 - 6,22 (1H, m), 6,66 - 6,84 (3H, m), 7,28 (1H, t), 7,53 (1H, d), 9,98 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431.

**(12*aR*)-9-Бром-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин**



*N*-хлорсукцинимид (162 мг, 1,21 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату в концентрированной серной кислоте (5 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч, затем гасили с помощью 2 М NaOH, экстрагировали с помощью DCM (100 мл x 3) и органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 30 до 90% MeOH в воде, с получением (12*aR*)-9-бром-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (300 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,34 - 2,51 (2H, m), 2,68 - 2,81 (5H, m), 3,33 - 3,95 (3H, m), 4,28 - 4,30 (1H, m), 7,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 351.

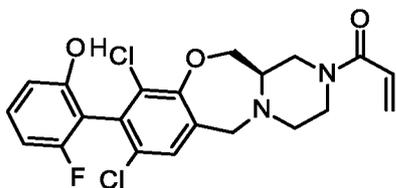
**Поворотный изомер 1 и поворотный изомер 2 2-[(12*aR*)-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола**



RuPhos-Pd-G3 (23,76 мг, 0,03 ммоль) и RuPhos (13 мг, 0,03 ммоль) добавляли к (12*aR*)-9-бром-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепину (100 мг, 0,28 ммоль), 2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (53 мг, 0,34 ммоль) и карбонату натрия (75 мг, 0,71 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч и очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 60% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением поворотного изомера 1 2-[(12*aR*)-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (25 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,32

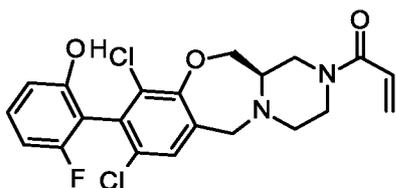
- 2,27 (5H, m), 2,69 - 2,93 (3H, m), 2,95 - 3,16 (2H, m), 3,33 - 3,69 (1H, m), 5,66 - 6,08 (2H, m), 6,27 - 6,47 (1H, m), 6,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 383. Далее получали поворотный изомер 2 2-[(12aR)-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (35 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 383.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 26

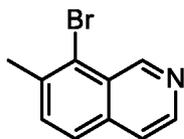


Акрилоилхлорид (5,9 мг, 0,07 ммоль) добавляли к DIPEA (0,034 мл, 0,2 ммоль) и поворотному изомеру 1 2-[(12aR)-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (25 мг, 0,07 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 70% MeCN в воде, с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (8 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,49 - 2,59 (1H, m), 2,93 - 3,13 (3H, m), 3,50 - 3,60 (1H, m), 3,69 - 3,79 (2H, m), 3,89 - 4,13 (3H, m), 4,33 - 4,47 (1H, m), 5,78 (1H, d), 6,24 (1H, d), 6,60 - 6,89 (3H, m), 7,25 (1H, t), 7,38 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

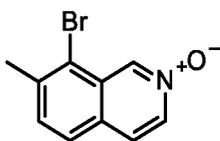
**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(2H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 27



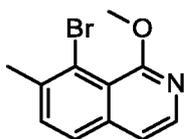
Акрилоилхлорид (7,08 мг, 0,08 ммоль) добавляли к DIPEA (0,041 мл, 0,23 ммоль) и поворотному изомеру 2 2-[(12aR)-8,10-дихлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (30 мг, 0,08 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 70% MeCN в воде, с получением поворотного изомера 2 1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (8 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,52 - 2,58 (1H, m), 3,16 - 3,22 (2H, m), 3,11 - 3,21 (1H, m), 3,46 - 3,55 (1H, m), 3,69 - 3,80 (2H, m), 3,86 - 4,06 (3H, m), 4,34 - 4,40 (1H, m), 5,77 (1H, d), 6,22 (1H, d), 6,58 - 6,79 (3H, m), 7,23 (1H, t), 7,37 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

**8-Бром-7-метилизохинолин**

2,2-Диэтоксиэтан-1-амин (2,68 г, 20,10 ммоль) добавляли по каплям к 2-бром-3-метилбенальдегиду (4 г, 20,1 ммоль) в толуоле (12 мл) при 25°C. Полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DCM (16 мл) и к раствору порциями добавляли трихлорид алюминия (8,84 г, 66,32 ммоль) при к. т. Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали на лед (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3) и органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире, с получением 8-бром-7-метилизохинолина (1,56 г, 35%) в виде желтого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES + [M+H]<sup>+</sup> = 222.

**8-Бром-7-метил-2-оксо-2λ<sup>5</sup>-изохинолин**

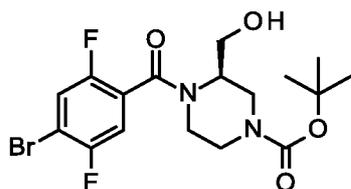
3-Хлорпербензойную кислоту (3,25 г, 16 ммоль) добавляли к 8-бром-7-метилизохинолину (3,23 г, 14,54 ммоль) в DCM (70 мл) при к. т. Полученную суспензию перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл x 3). Органический слой высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением 8-бром-7-метил-2-оксо-2λ<sup>5</sup>-изохинолина (3,75 г, более 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 2,64 (3H, s), 7,46 - 7,56 (1H, m), 7,68 (2H, t), 8,21 (1H, d), 9,30 (1H, s). *масса/заряд* ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 238.

**8-Бром-1-метокси-7-метилизохинолин**

Метилхлорформиат (2,245 мл, 28,98 ммоль) добавляли по каплям к 8-бром-7-метил-2-оксо-2λ<sup>5</sup>-изохинолину (4,6 г, 19,32 ммоль) и триэтиламину (5,06 мл, 36,32 ммоль) в MeOH (110 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Затем дополнительно добавляли триэтиламин (5,06 мл, 36,32 ммоль) и метилхлорформиат (2,245 мл, 28,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Затем дополнительно добавляли метилхлорформиат

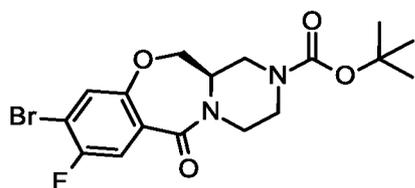
(2,245 мл, 28,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 6 ч. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния, разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 8% EtOAc в петролейном эфире, с получением 8-бром-1-метокси-7-метилизохинолина (2,58 г, 53%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 2,61 (3H, s), 4,12 (3H, s), 7,18 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,96 (1H, d). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 252.

**Трет-бутил(3R)-4-(4-бром-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



DIPEA (2,95 мл, 16,88 ммоль) добавляли к 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоте (2 г, 8,44 ммоль), *трет*-бутил-(R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (2,01 г, 9,28 ммоль) и HATU (4,81 г, 12,66 ммоль) в DMF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 10 до 40% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (3,2 г, 87%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,49 (9H, d), 2,84 - 3,24 (3H, m), 3,27 - 3,41 (1H, m), 3,51 - 3,72 (1H, m), 3,72 - 3,87 (1H, m), 3,91 - 4,35 (2H, m), 4,42 - 4,89 (1H, m), 7,13 - 7,25 (1H, m), 7,33 - 7,41 (1H, m). *масса/заряд* ES+ [M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup> = 379.

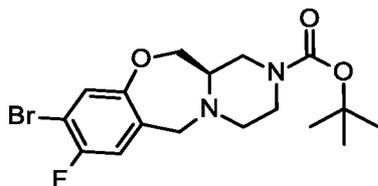
**Трет-бутил(12aR)-9-бром-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Гидрид натрия (0,423 г, 10,57 ммоль) медленно добавляли к *трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (2,3 г, 5,28 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью льда (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2), органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 20 до

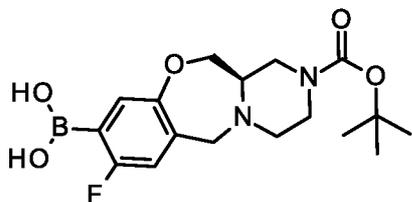
30% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,67 г, 76%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,50 (9H, s), 3,45 - 3,61 (2H, m), 3,64 - 3,81 (2H, m), 3,84 - 3,99 (1H, m), 4,08 - 4,25 (3H, m), 4,26 - 4,38 (1H, m), 7,29 (1H, d), 7,67 (1H, d). *масса/заряд* ES+ [M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup> = 359.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,67 г, 4,02 ммоль) и 1 М раствор комплекса боран-THF в THF (40 мл, 40 ммоль) перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и полученный раствор перемешивали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 30% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,06 г, 66%) в виде белой сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,48 (9H, s), 2,35 - 2,55 (1H, m), 2,66 - 3,09 (3H, m), 3,23 - 3,40 (1H, m), 3,43 - 3,60 (1H, m), 3,62 - 3,81 (3H, m), 3,95 (1H, d), 4,14 - 4,25 (1H, m), 6,97 (1H, d), 7,24 (1H, d). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 401.

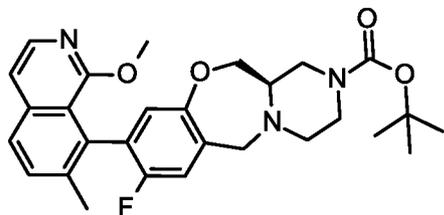
**[(12a*R*)-2-(*Трет*-бутоксикарбонил)-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]бороновая кислота.1TFA**



*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (1,06 г, 2,64 ммоль), бис(пинаколато)дибор (1,01 г, 3,96 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,193 г, 0,26 ммоль) и ацетат калия (0,518 г, 5,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18 флэш-хроматографии, градиент элюирования от 10 до 40% MeCN в воде (0,05% TFA), с получением [(12a*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]бороновой кислоты. 1TFA (1,06 г, 84%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300

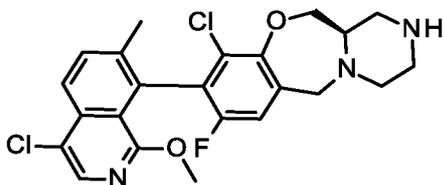
МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 1,51 (9H, s), 2,76 - 3,20 (2H, m), 3,36 - 3,44 (1H, m), 3,54 - 3,75 (1H, m), 3,75 - 3,93 (2H, m), 4,10 - 4,27 (2H, m), 4,38 (1H, d), 4,48 - 4,74 (2H, m), 7,16 - 7,25 (2H, m). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 367.

***Трет*-бутил(12a*R*)-8-фтор-9-(1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат.1TFA**



8-Бром-1-метокси-7-метилизохинолин (350 мг, 1,39 ммоль), [(12a*R*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]бороновую кислоту. 1TFA (1000 мг, 2,08 ммоль), RuPhos (64,8 мг, 0,14 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (116 мг, 0,14 ммоль) и карбонат калия (767 мг, 5,55 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) (соотношение 4:1) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 40% MeCN в воде (0,05% TFA), с получением *трет*-бутил(12a*R*)-8-фтор-9-(1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата. 1TFA (637 мг, 76%) в виде белой пены. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,45 - 1,53 (9H, m), 2,20 (3H, d), 2,41 - 2,59 (1H, m), 2,73 - 3,54 (4H, m), 3,56 - 3,95 (7H, m), 3,95 - 4,30 (2H, m), 6,77 - 6,86 (1H, m), 6,93 - 7,02 (1H, m), 7,23 (1H, t), 7,58 (1H, d), 7,70 (1H, dd), 7,94 (1H, t). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 494.

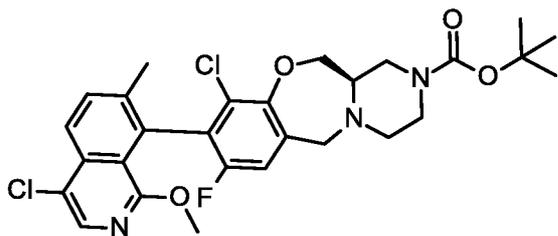
**(12a*R*)-10-Хлор-9-(4-хлор-1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин**



*N*-Хлорсукцинимид (330 мг, 2,47 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-8-фтор-9-(1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату. 1TFA (500 мг, 0,82 ммоль) в концентрированной серной кислоте (8 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Дополнительно добавляли *N*-хлорсукцинимид (330 мг, 2,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение еще 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и подщелачивали с помощью 2 М NaOH, экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 4), органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали. Полученный остаток очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 30% MeCN в воде (0,05%

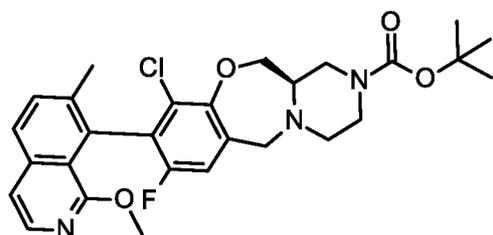
TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния и очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (12aR)-10-хлор-9-(4-хлор-1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-8-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепина (223 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,19 (3H, d), 2,88 - 2,96 (1H, m), 3,09 - 3,28 (4H, m), 3,61 (3H, s), 3,70 - 3,75 (4H, m), 4,12 - 4,20 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,02 (1H, d), 8,20 (1H, d). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 462.

**Трет-бутил(12aR)-10-хлор-9-(4-хлор-1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-8-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,181 мл, 0,78 ммоль) добавляли к (12aR)-10-хлор-9-(4-хлор-1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-8-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепину (240 мг, 0,52 ммоль) и триэтиламину (0,145 мл, 1,04 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 20 до 40% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12aR)-10-хлор-9-(4-хлор-1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-8-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (120 мг, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 1,48 (9H, d), 2,22 (3H, d), 2,50 - 2,55 (2H, m), 2,88 - 2,97 (4H, m), 3,65 (3H, dd), 3,73 - 3,82 (3H, m), 4,08 (1H, d), 4,36 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,19 (1H, d). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 562.

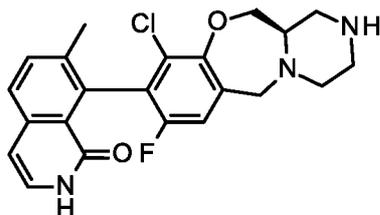
**Трет-бутил(12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(12aR)-10-хлор-9-(4-хлор-1-метокси-7-метилизохинолин-8-ил)-8-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (110 мг, 0,2 ммоль) и 10% палладий на угле (25 мг, 0,01 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE™ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(1-метокси-7-

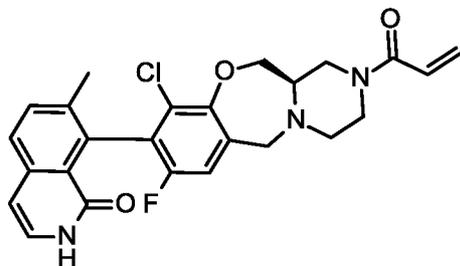
метилизохиолин-8-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (103 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 1,51 (9H, d), 2,11 - 2,25 (3H, m), 2,88 - 3 (1H, m), 3,33 - 3,53 (4H, m), 3,58 - 3,73 (3H, m), 3,77 - 4,32 (4H, m), 4,52 - 4,73 (2H, m), 6,94 (1H, s), 7,37 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 7,87 (1H, dd), 7,92 (1H, dd). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 528.

**8-[(12*aR*)-10-Хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохиолин-1(2*H*)-он**



*Трет*-бутил(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-9-(1-метокси-7-метилизохиолин-8-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (100 мг, 0,19 ммоль), хлорид лития (40,1 мг, 0,95 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (180 мг, 0,95 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и запечатывали в пробирке для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе и охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 30% MeCN в воде (0,05% TFA). Выделенный продукт очищали с применением колонки SCX (7 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 8-[(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохиолин-1(2*H*)-она (50 мг, 64%) в виде желтой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,10 (3H, d), 2,75 - 3,03 (2H, m), 3,09 - 3,29 (3H, m), 3,38 - 3,52 (1H, m), 3,69 - 3,95 (3H, m), 4,11 (1H, dd), 4,30 - 4,46 (1H, m), 6,68 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 7,65 - 7,72 (2H, m). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 414.

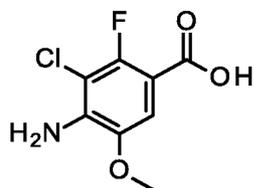
**Поворотный изомер 1 8-[(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохиолин-1(2*H*)-она, пример 28, и поворотный изомер 2, пример 29**



Раствор акрилоилхлорида (10,93 мг, 0,12 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 8-[(12*aR*)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохиолин-1(2*H*)-она (50 мг, 0,12 ммоль) в DMF (5 мл) при -10°C. Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали

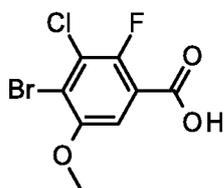
посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH OBD, колонка 30\*150 мм 5 мкм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 8-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохинолин-1(2H)-она (18 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN, 30°C) 2,11 (3H, s), 2,40 - 2,54 (1H, m), 2,81 - 3,53 (4H, m), 3,62 - 3,75 (2H, m), 3,74 - 3,87 (1H, m), 3,90 - 4,15 (2H, m), 4,32 (1H, dd), 5,69 (1H, dd), 6,18 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 7,02 (2H, d), 7,57 - 7,79 (2H, m), 9,07 (1H, s). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 468. Далее получали поворотный изомер 2 8-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохинолин-1(2H)-она (13 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN, 30°C) 2,08 (3H, s), 2,39 - 3,51 (5H, m), 3,53 - 3,91 (3H, m), 3,93 - 4,21 (2H, m), 4,34 (1H, dd), 5,70 (1H, dd), 6,19 (1H, dd), 6,54 (1H, d), 6,72 (1H, dd), 6,94 - 7,12 (2H, m), 7,56 - 7,74 (2H, m), 9,07 (1H, s). *масса/заряд* ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 468.

#### 4-Амино-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензойная кислота



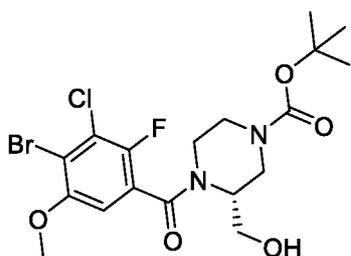
4-Амино-2-фтор-5-метоксибензойную кислоту (2,5 г, 13,5 ммоль) добавляли к *N*-хлорсукцинимиду (1,803 г, 13,5 ммоль) в MeCN (50 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 100% MeOH в воде, с получением 4-амино-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензойной кислоты (1,241 г, 42%) в качестве черного твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 3,90 (3H, s), 7,26 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 220.

#### 4-Бром-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензойная кислота



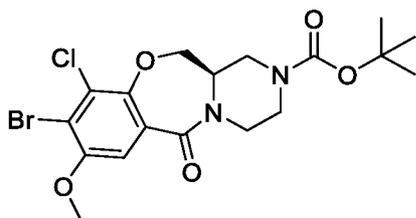
4-Амино-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензойную кислоту (1,241 г, 5,65 ммоль) добавляли к *трет*-бутилнитриту (1,166 г, 11,30 ммоль) в MeCN (45 мл), охлажденном до 0°C. Затем добавляли бромид меди (II) (2,52 г, 11,30 ммоль) при 0°C в течение периода времени, составляющего 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 70 до 72% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением 4-бром-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензойной кислоты (1 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES- [M-H]<sup>-</sup> = 281.

**Трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



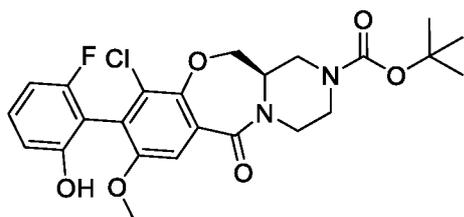
4-Бром-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензойную кислоту (1 г, 3,53 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (1,144 г, 5,29 ммоль), DIPEA (1,848 мл, 10,58 ммоль) и HATU (2,012 г, 5,29 ммоль) в DMF (20 мл) при 25°C в течение периода времени, составляющего 3 ч. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали солевым раствором (50 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 15 до 60% MeOH в воде, с получением *tert*-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 47%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,65 - 3,11 (3H, m), 3,40 - 3,64 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,93 - 4,15 (1H, m), 4,15 - 4,41 (1H, m), 4,39 - 4,68 (1H, m), 4,69 - 5,28 (1H, m), 7,15 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M-<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup> = 425.

**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



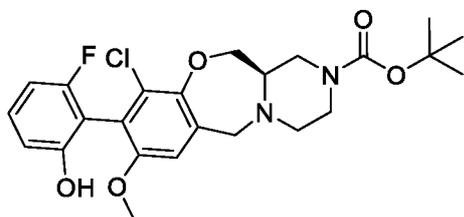
1 M бис(триметилсилил)амид лития в THF (1,495 мл, 1,49 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2-фтор-5-метоксибензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (600 мг, 1,25 ммоль) в DMF (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 80% MeOH в воде, с получением *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (400 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,49 (9H, s), 3,45 - 3,83 (4H, m), 3,86 - 3,90 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,04 - 4,08 (1H, m), 4,21 - 4,29 (1H, m), 4,30 - 4,35 (1H, m), 7,23 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 461.

**Трет-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



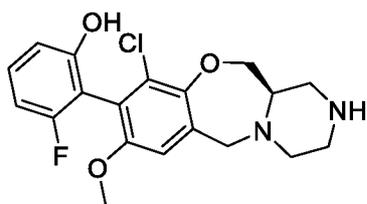
RuPhos-Pd-G3 (72,5 мг, 0,09 ммоль) добавляли к 2-фтор-6-гидроксифенилбороновой кислоте (203 мг, 1,3 ммоль), RuPhos (40 мг, 0,09 ммоль), *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (400 мг, 0,87 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (359 мг, 2,60 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) (соотношение 4:1) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 80% MeOH в воде, с получением *tert*-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (280 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 1,51 (9H, s), 3,69 - 3,90 (7H, m), 3,89 - 4,19 (3H, m), 4,22 - 4,51 (2H, m), 6,36 - 6,79 (2H, m), 7,12 - 7,28 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 493.

**Трет-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



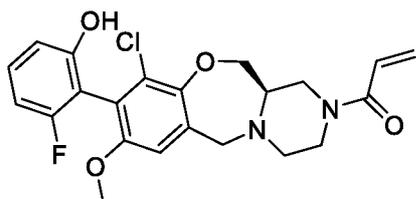
*tert*-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (260 мг, 0,53 ммоль) в 1 М растворе комплекса боран-THF в THF (10 мл, 10,0 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М HCl и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 10 до 80% MeOH в воде, с получением *tert*-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (220 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,48 (9H, s), 2,34 - 2,75 (2H, m), 2,80 - 2,92 (1H, m), 3,18 - 3,42 (2H, m), 3,57 - 3,95 (7H, m), 4 - 4,17 (1H, m), 4,24 - 4,51 (1H, m), 6,60 - 6,89 (3H, m), 7,30 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 479.

**2-[(12aR)-10-Хлор-8-метокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенол**



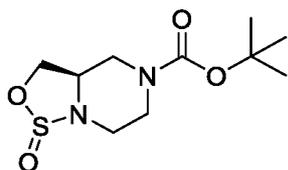
Трет-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (210 мг, 0,44 ммоль) в TFA (9 мл) и DCM (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 2-[(12aR)-10-хлор-8-метокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (140 мг, 84%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 2,41 - 2,68 (3H, m), 2,70 - 3,28 (6H, m), 3,59 - 3,71 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,88 - 4,10 (1H, m), 4,10 - 4,39 (1H, m), 6,48 - 6,99 (3H, m), 7,28 - 7,30 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 379.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, **пример 30**, и поворотный изомер 2, **пример 31**



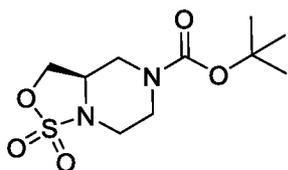
Акрилоилхлорид (25,8 мг, 0,29 ммоль) добавляли к триэтиламину (0,044 мл, 0,32 ммоль) и 2-[(12aR)-10-хлор-8-метокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенолу (120 мг, 0,32 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (40 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,35 - 2,41 (1H, m), 2,70 - 3,41 (4H, m), 3,44 - 3,57 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,70 - 3,76 (1H, m), 3,87 - 4,15 (3H, m), 4,23 - 4,39 (1H, m), 5,68 (1H, d), 6,12 (1H, d), 6,59 - 6,75 (2H, m), 6,75 - 6,88 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,11 - 7,25 (1H, m), 9,71 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 433. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (33 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,35 - 2,41 (1H, m), 2,69 - 3,35 (4H, m), 3,44 - 3,57 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,66 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,92 (2H, m), 3,95 - 4,18 (1H, m), 4,22 - 4,38 (1H, m), 5,68 (1H, d), 6,11 (1H, d), 6,57 - 6,67 (1H, m), 6,67 - 6,74 (1H, m), 6,74 - 6,87 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,10 - 7,24 (1H, m), 9,67 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 433.

***Трет*-бутил(3*aR*)-1-оксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^4$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пирозин-5(3*H*)-карбоксилат**



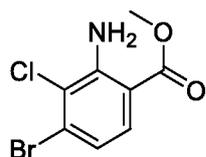
Тионилхлорид (4,70 мл, 64,73 ммоль) добавляли к раствору 1*H*-имидазола (14,64 г, 215 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли раствор *трет*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5 г, 23,12 ммоль) в DCM (100 мл) с перемешиванием. По мере добавления полученную желтую смесь доводили до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили посредством добавления по каплям водного насыщенного раствора хлорида аммония (200 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью DCM (200 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(3*aR*)-1-оксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^4$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пирозин-5(3*H*)-карбоксилата (6,4 г, более 100%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании, и применяли без дополнительной очистки. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,47 (9*H*, d), 2,05 - 2,75 (1*H*, m), 2,82 (1*H*, td), 2,88 - 3,14 (1*H*, m), 3,20 (1*H*, td), 3,32 (1*H*, d), 3,55 - 3,67 (1*H*, m), 3,88 (1*H*, dd), 3,95 - 4,44 (1*H*, m), 4,46 - 4,52 (1*H*, m), 4,52 - 4,6 (1*H*, m), 4,77 (1*H*, dd). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M-Вос] = 163.

***Трет*-бутил(3*aR*)-1,1-диоксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^6$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пирозин-5(3*H*)-карбоксилат**



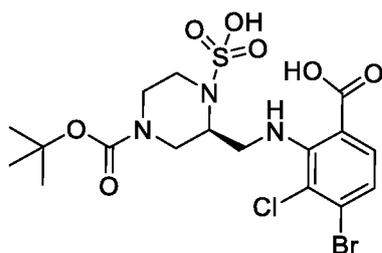
Раствор *трет*-бутил(3*aR*)-1-оксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^4$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пирозин-5(3*H*)-карбоксилата (6,4 г, 24,4 ммоль) в MeCN (90 мл) и EtOAc (18 мл) добавляли по каплям к суспензии перйодата натрия (6,78 г, 31,72 ммоль) и гидрата хлорида рутения (III) (0,011 г, 0,05 ммоль) в воде (30 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем реакционную смесь доводили до к. т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водным насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(3*aR*)-1,1-диоксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^6$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пирозин-5(3*H*)-карбоксилата (6,02 г, 89%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,50 (9*H*, s), 2,99 (2*H*, td), 3,08 - 3,24 (1*H*, m), 3,41 - 3,52 (1*H*, m), 3,61 - 3,74 (1*H*, m), 4,01 - 4,18 (1*H*, m), 4,18 - 4,31 (2*H*, m), 4,65 (1*H*, dd).

### Метил-2-амино-4-бром-3-хлорбензоат



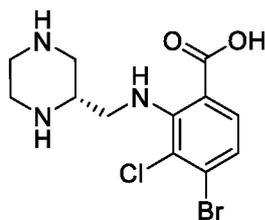
*N*-Хлорсукцинимид (12,19 г, 91,28 ммоль) добавляли к метил-2-амино-4-бромбензоату (20 г, 86,93 ммоль) в DMF (400 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), промывали водой (500 мл x 3), солевым раствором (350 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 5% EtOAc в петролейном эфире, с получением метил-2-амино-4-бром-3-хлорбензоата (4,5 г, 20%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 3,91 (3H, s), 6,50 (2H, s), 6,93 (1H, d), 7,69 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 264.

### 4-Бром-2-({[(2*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-сульфопиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойная кислота



Гидрид натрия (0,544 г, 13,61 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*aR*)-1,1-диоксотетрагидро-1*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,2,3]оксадиазоло[3,4-*a*]пиперазин-5(3*H*)-карбоксилату (2,84 г, 10,21 ммоль) и метил-2-амино-4-бром-3-хлорбензоату (1,8 г, 6,81 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и полученную неочищенную реакцию смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% TFA), с получением 4-бром-2-({[(2*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-сульфопиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойной кислоты (1,7 г, 47%) в виде желтого твердого вещества. *Масса/заряд*: ES + [M+H]<sup>+</sup> = 528.

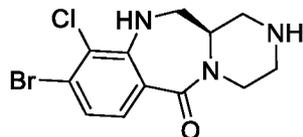
### 4-Бром-3-хлор-2-({[(2*R*)-пиперазин-2-ил]метил}амино)бензойная кислота



36% HCl (2 мл, 23,70 ммоль) добавляли порциями к 4-бром-2-({[(2*S*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-сульфопиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойной кислоте (1,65 г, 3,12 ммоль) в THF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном

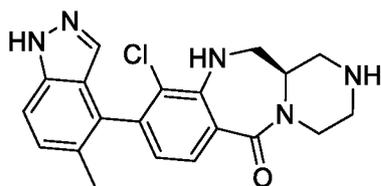
давлении. Неочищенный продукт очищали посредством SCX (7 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (4-бром-3-хлор-2-({[(2*R*)-пиперазин-2-ил]метил}амино)бензойной кислоты (1 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,60 - 2,71 (1H, m), 2,74 - 2,95 (2H, m), 2,97 - 3,16 (3H, m), 3,19 - 3,32 (2H, m), 3,35 - 3,47 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,71 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 348.

**(12a*R*)-9-Бром-10-хлор-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2*H*)-он**



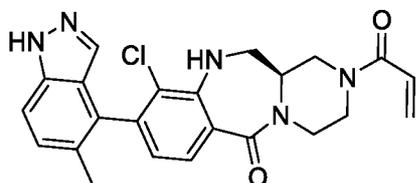
DIPEA (0,451 мл, 2,58 ммоль) добавляли к 4-бром-3-хлор-2-({[(2*R*)-пиперазин-2-ил]метил}амино)бензойной кислоте (300 мг, 0,86 ммоль) и HATU (491 мг, 1,29 ммоль) в DMF (6 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 45% MeCN в воде, с получением (12a*R*)-9-бром-10-хлор-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2*H*)-она (235 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,96 - 3,21 (2H, m), 3,22 - 3,50 (4H, m), 3,52 - 3,65 (1H, m), 3,86 - 4,01 (1H, m), 4,24 - 4,39 (1H, m), 6,67 (1H, t), 7,14 (1H, d), 7,92 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 330.

**(12a*R*)-10-Хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2*H*)-он**



Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (73,4 мг, 0,06 ммоль) добавляли к (12aR)-9-бром-10-хлор-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-ону (210 мг, 0,64 ммоль), (5-метил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоте (224 мг, 1,27 ммоль) и карбонату натрия (202 мг, 1,91 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 30% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), с получением (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она (100 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,12 (3H, d), 2,59 - 2,93 (4H, m), 3,42 - 3,69 (4H, m), 3,69 - 3,82 (1H, m), 6,04 - 6,14 (1H, m), 6,68 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,39 - 7,51 (2H, m), 7,78 - 7,87 (1H, m), 13,07 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 382.

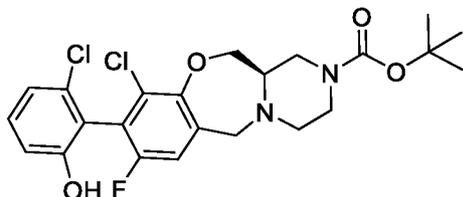
**Поворотный изомер 1 (12aS)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она, пример 32, и поворотный изомер 2, пример 33**



Акрилоилхлорид (0,02 мл, 0,25 ммоль) добавляли к (12aR)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-ону (95 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,087 мл, 0,50 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Данное вещество очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IE, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А:гексан:DCM=3:1 (10 mM NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В: EtOH). В результате получали поворотный изомер 1 (12aS)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она (9 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,11 (3H, s), 3,40 - 3,52 (1H, m), 3,54 - 3,75 (4H, m), 3,76 - 4,13 (4H, m), 5,66 - 5,79 (1H, m), 6,07 - 6,30 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,68 - 6,93 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,38 - 7,53 (2H, m), 7,82 (1H, t), 13,08 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 436. Далее получали поворотный изомер 2 (12aS)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она (6 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц,

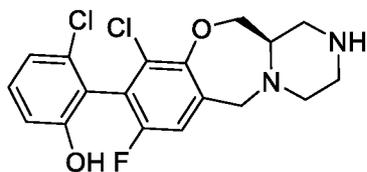
DMSO, 30°C) 2,13 (3H, s), 3,39 - 3,53 (1H, m), 3,55 - 4,14 (8H, m), 5,67 - 5,80 (1H, m), 6,07 - 6,34 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,69 - 6,92 (1H, m), 7,30 (1H, d), 7,36 - 7,54 (2H, m), 7,76 - 7,93 (1H, m), 13,08 (1H, s).  
*масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 436.

***Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



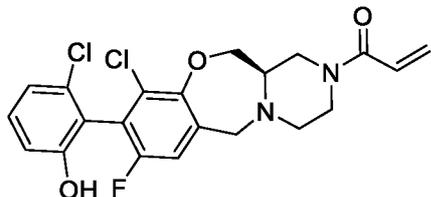
RuPhos-Pd-G3 (48 мг, 0,06 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (250 мг, 0,57 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (495 мг, 2,87 ммоль), карбонату натрия (304 мг, 2,87 ммоль) и RuPhos (26,8 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) (соотношение 4:1) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли посредством перегонки под вакуумом и полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 50 до 90% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (167 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,45 (9H, s), 2,59 - 2,96 (5H, m), 2,96 - 3,21 (3H, m), 3,77 - 3,96 (2H, m), 4,18 - 4,43 (2H, m), 6,87 - 6,96 (1H, m), 6,95 - 7,05 (1H, m), 7,22 - 7,28 (2H, m).  
*масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 483.

**3-Хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



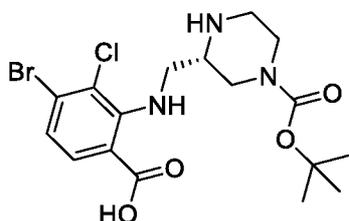
TFA (1 мл, 0,33 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (160 мг, 0,33 ммоль) в DCM (10 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли под вакуумом и полученный неочищенный продукт очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (74 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.  
*Масса/заряд*: ES + [M+H]<sup>+</sup> = 383.

Поворотный изомер 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 34, и поворотный изомер 2, пример 35



DIPEA (0,101 мл, 0,58 ммоль) добавляли по каплям к 3-хлор-2-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (74 мг, 0,19 ммоль) в DMF (3 мл) при 25°C. Затем добавляли акрилоилхлорид (17 мг, 0,19 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH OBD, колонка 30\*150 мм 5 мкм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (19 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,68 - 3,05 (2H, m), 3,05 - 3,19 (3H, m), 3,57 - 3,78 (2H, m), 3,82 - 4,30 (2H, m), 4,29 - 4,61 (2H, m), 5,78 (1H, m), 6,16 (1H, m), 6,67 - 6,86 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,19 - 7,57 (2H, m), 10,11 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (11 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 - 2,45 (1H, m), 2,65 - 2,99 (3H, m), 3,03 - 3,18 (1H, m), 3,56 - 3,65 (1H, m), 3,68 - 3,79 (1H, m), 3,80 - 4 (3H, m), 4,29 - 4,44 (1H, m), 5,57 - 5,75 (1H, m), 6,02 - 6,25 (1H, m), 6,70 - 6,88 (1H, m), 6,88 - 7,05 (2H, m), 7,15 - 7,35 (2H, m), 10,01 - 10,28 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

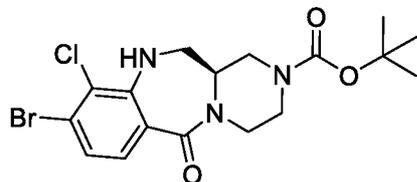
#### 4-Бром-2-({[(2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойная кислота



Ди-трет-бутилдикарбонат (0,599 мл, 2,58 ммоль) добавляли к 4-бром-2-({[(2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)-1-сульфопиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойной кислоте (450 мг, 1,29 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде, с получением 4-бром-2-({[(2S)-4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойной кислоты (360 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO,

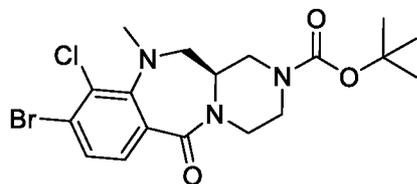
30°C) 1,39 (9H, s), 2,73 - 3,55 (7H, m), 3,78 - 4,09 (2H, m), 7,21 (1H, d), 7,62 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 448.

***Трет*-бутил(12аS)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилат**



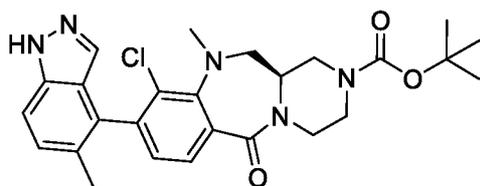
DIPEA (0,397 мл, 2,27 ммоль) добавляли к 4-бром-2-({[(2S)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метил}амино)-3-хлорбензойной кислоте (340 мг, 0,76 ммоль) и HATU (432 мг, 1,14 ммоль) в DMF (8 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12аS)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилата (320 мг, 98%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,26 - 3,37 (2H, m), 3,40 - 3,58 (3H, m), 3,63 - 3,94 (4H, m), 6,30 - 6,41 (1H, m), 7,06 (1H, d), 7,63 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 430.

***Трет*-бутил(12аS)-9-бром-10-хлор-11-метил-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилат**



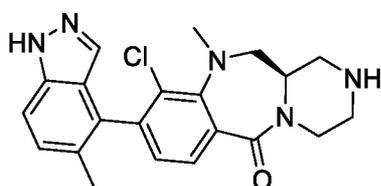
Йодметан (0,087 мл, 1,39 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12аS)-9-бром-10-хлор-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилату (300 мг, 0,7 ммоль) и гидриду натрия (84 мг, 2,09 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 70% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12аS)-9-бром-10-хлор-11-метил-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилата (260 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 11,41 (9H, s), 2,92 (3H, s), 3,09 - 3,33 (3H, m), 3,40 - 3,89 (6H, m), 7,35 (1H, d), 7,57 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 444.

***Трет*-бутил(12аS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилат**



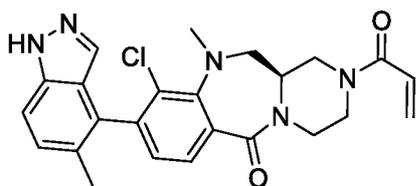
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (62,4 мг, 0,05 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12аS)-9-бром-10-хлор-11-метил-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилату (240 мг, 0,54 ммоль), (5-метил-1H-индазол-4-ил)бороновой кислоте (142 мг, 0,81 ммоль) и карбонату натрия (172 мг, 1,62 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *tert*-бутил(12аS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилата (180 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,43 (9H, s), 2,15 (3H, d), 2,98 (3H, d), 3,18 - 3,27 (1H, m), 3,32 - 3,49 (2H, m), 3,48 - 3,80 (4H, m), 3,82 - 3,97 (2H, m), 7,13 (1H, dd), 7,31 (1H, dd), 7,45 - 7,57 (3H, m), 13,07 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 496.

**(12aR)-10-Хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1,3,4,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-он**



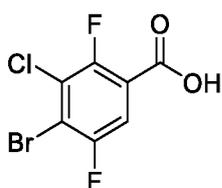
TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли по каплям к *tert*-бутил(12аS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-6-оксо-3,4,6,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-2(1H)-карбоксилату (170 мг, 0,34 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (12аR)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1,3,4,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она (125 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,14 (3H, d), 2,54 - 2,87 (3H, m), 2,93 - 3,01 (4H, m), 3,04 - 3,25 (2H, m), 3,51 - 3,81 (2H, m), 3,92 - 4,21 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,45 - 7,56 (3H, m), 13,08 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 396.

**Поворотный изомер 1 (12аS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12а-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она, пример 36, и поворотный изомер 2, пример 37**



Акрилоилхлорид (0,026 мл, 0,32 ммоль) добавляли по каплям к (12aR)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидробензо[e]пиразино[1,2-a][1,4]дiazепин-6(2H)-ону (120 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (0,106 мл, 0,61 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Данное вещество очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: Chiralpak IA, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан:DCM=3:1 (10 mM NH<sub>3</sub>-MeOH), подвижная фаза В: EtOH) с получением поворотного изомера 1 (12aS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она (54 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,14 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,16 - 3,32 (1H, m), 3,36 - 4,13 (8H, m), 5,64 - 5,82 (1H, m), 6,09 - 6,28 (1H, m), 6,69 - 6,85 (1H, m), 7,13 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,42 - 7,62 (3H, m), 13,09 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 450. Далее получали поворотный изомер 2 (12aS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она (45 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,16 (3H, s), 2,98 (3H, s), 3,13 - 3,32 (1H, m), 3,35 - 4,09 (8H, m), 5,66 - 5,80 (1H, m), 6,12 - 6,23 (1H, m), 6,70 - 6,85 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,43 - 7,61 (3H, m), 13,07 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 450.

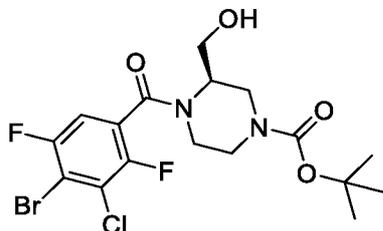
#### 4-Бром-3-хлор-2,5-дифторбензойная кислота



4-Бром-2,5-дифторбензойную кислоту (10 г, 42,2 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (80 мл) при комнатной температуре и полученную суспензию нагревали до 80°C. Затем добавляли N-хлорсукцинимид (11,27 г, 84,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали на лед (200 г) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Полученный неочищенный продукт после выпаривания органического слоя очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 60% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензойной кислоты (4,80 г, 41,9 %) в виде

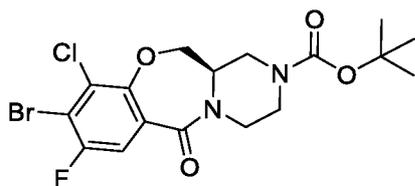
белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 7,81 (1H, dd), 13,98 (1H, s).  
*масса/заряд*: ES- [M+H]<sup>-</sup> = 271.

**Трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



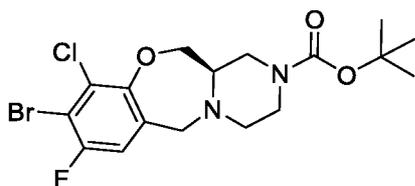
Трет-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (3,98 г, 18,42 ммоль) добавляли к 4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензойной кислоте (5 г, 18,42 ммоль), НАТУ (10,51 г, 27,63 ммоль) и DIPEA (6,43 мл, 36,84 ммоль) в THF (80 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Посредством флэш-хроматографии на оксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире, получали трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (5,72 г, 66,1 %) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, d), 2,74 - 3,05 (1H, m), 3,15 (1H, t), 3,26 - 3,37 (2H, m), 3,41 - 3,63 (2H, m), 3,67 - 3,90 (1H, m), 3,94 - 4,14 (1H, m), 4,19 - 4,33 (1H, m), 4,44 - 5,00 (1H, m), 7,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 469.

**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



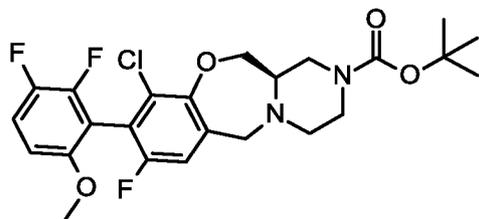
Гидрид натрия (0,971 г, 24,3 ммоль) добавляли к трет-бутил(3R)-4-(4-бром-3-хлор-2,5-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (5,7 г, 12,14 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем выпаривали. Посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире, получали трет-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (2,020 г, 37,0 %) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,13 - 3,34 (1H, m), 3,44 - 3,50 (2H, m), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,72 - 3,80 (1H, m), 3,85 - 3,90 (1H, m), 3,92 - 4,02 (1H, m), 4,32 (2H, d), 7,59 (1H, d). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 449.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



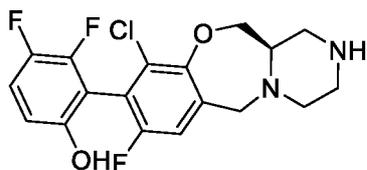
*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (900 мг, 2,00 ммоль) добавляли к 1 М раствору комплекса боран-THF в THF (4 мл, 4,00 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Затем добавляли MeOH (8 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (678 мг, 78 %) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,38 (9H, s), 2,27 - 2,37 (1H, m), 2,64 - 2,71 (1H, m), 2,73 - 2,94 (2H, m), 3,07 - 3,17 (1H, m), 3,48 - 3,65 (3H, m), 3,70 (1H, d), 3,81 (1H, d), 4,32 (1H, dd), 7,37 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 435.

***Трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



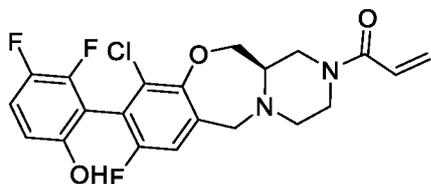
RuPhos-Pd-G3 (101 мг, 0,12 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (350 мг, 0,8 ммоль), (2,3-дифтор-6-метоксифенил)бороновой кислоте (906 мг, 4,82 ммоль), RuPhos (56,2 мг, 0,12 ммоль) и карбонату натрия (426 мг, 4,02 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) (соотношение 4:1) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. Растворитель выпаривали и полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 80 до 90% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12a*R*)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (100 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 1,54 - 1,71 (2H, m), 1,73 - 1,77 (1H, m), 2,73 (1H, s), 3,71 - 3,77 (3H, m), 3,81 - 4,23 (3H, m), 4,36 - 4,52 (3H, m), 4,53 - 4,76 (1H, m), 6,98 - 7,07 (1H, m), 7,42 - 7,51 (1H, m), 7,53 - 7,66 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 499.

**2-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3,4-дифторфенол.2HBr**



1 M трибромид бора в DCM (3 мл, 3 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12aR)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-метоксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (95 мг, 0,19 ммоль) в DCM (3 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли MeOH (1 мл) и растворитель затем удаляли под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали посредством С-18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 50 до 90% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением 2-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3,4-дифторфенола. 2HBr (92 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,16 - 2,38 (4H, m), 2,70 - 2,82 (2H, m), 3,54 - 3,71 (4H, m), 3,75 - 3,85 (1H, m), 4,18 - 4,28 (1H, m), 6,68 - 6,80 (1H, m), 7,23 - 7,30 (1H, m), 7,30 - 7,43 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 385.

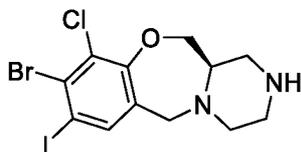
**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, **пример 38**, и поворотный изомер 2, **пример 39**



DIPEA (0,081 мл, 0,47 ммоль) добавляли по каплям к 2-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3,4-дифторфенолу.2HBr (85 мг, 0,16 ммоль) в DMF (2 мл) при 25°C. Добавляли акрилоилхлорид (0,018 мл, 0,22 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли воду (0,5 мл) и полученный раствор очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN, с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (20 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,38 - 2,44 (1H, m), 2,62 - 3,23 (4H, m), 3,57 - 3,70 (1H, m), 3,70 - 4,10 (4H, m), 4,31 - 4,46 (1H, m), 5,65 - 5,74 (1H, m), 6,07 - 6,19 (1H, m), 6,70 - 6,89 (2H, m), 7,26 - 7,43 (2H, m), 10,13 - 10,19 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 439. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (5,7 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,34 - 2,49 (1H, m), 2,78 - 2,84 (3H, m),

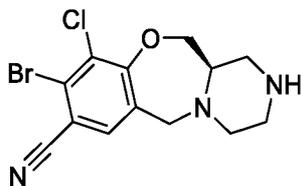
3,09 - 3,15 (1H, m), 3,57 - 3,70 (1H, m), 3,67 - 4,14 (4H, m), 4,32 - 4,47 (1H, m), 5,68 - 5,74 (1H, m), 6,08 - 6,19 (1H, m), 6,67 - 6,92 (2H, m), 7,24 - 7,38 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 439.

**(12aR)-9-Бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин**



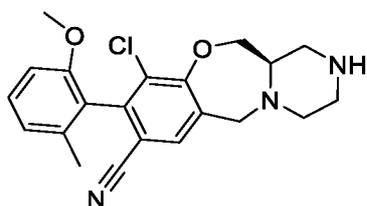
*N*-йодсукцинимид (7,54 г, 33,51 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (7 г, 16,76 ммоль) в концентрированной серной кислоте (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М NaOH, экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 4). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением (12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепина (4 г, 54%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,18 - 2,43 (3H, m), 2,56 - 2,73 (3H, m), 2,73 - 2,96 (2H, m), 3,59 - 3,63 (2H, m), 4,24 (2H, d), 7,84 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 443.

**(12aR)-9-Бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрил**



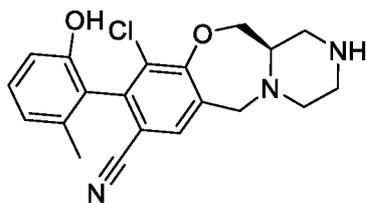
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (2,084 г, 1,8 ммоль) добавляли к дицианоцинку (1,271 г, 10,82 ммоль) и (12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепину (4 г, 9,02 ммоль) в DMF (40 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Неочищенный продукт очищали посредством С-18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 80% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением (12aR)-9-бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (1,8 г, 51%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,27 - 2,46 (2H, m), 2,67 - 2,82 (3H, m), 2,74 - 2,99 (2H, m), 3,61 - 3,91 (3H, m), 4,41 (1H, dd), 7,87 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 342.

**(12aR)-10-Хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрил.1 TFA**



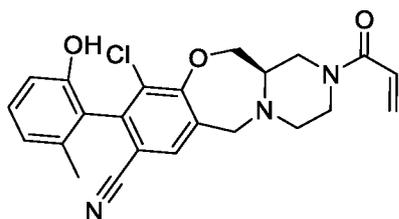
RuPhos-Pd-G3 (0,387 г, 0,46 ммоль) и RuPhos (0,216 г, 0,46 ммоль) добавляли к (12a*R*)-9-бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу (1,8 г, 4,63 ммоль), (2-метокси-6-метилфенил)бороновой кислоте (1,076 г, 6,48 ммоль) и карбонату натрия (1,227 г, 11,58 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (6 мл) (соотношение 5:1) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали водой (50 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством С-18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 20 до 60% MeOH в воде (0,1% TFA), с получением (12a*R*)-10-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила. 1TFA (1,55 г, 67%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,87 - 2,04 (3H, m), 2,60 - 3,12 (6H, m), 3,20 - 3,46 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,78 - 3,93 (1H, m), 3,98 - 4,28 (2H, m), 4,48 - 4,68 (1H, m), 6,82 - 6,96 (1H, m), 6,94 - 7,06 (1H, m), 7,26 - 7,41 (1H, m), 7,74 - 7,92 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 384.

**Поворотные изомеры 1 и 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила**



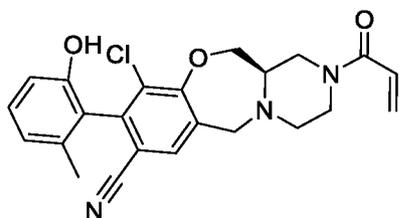
1 M трибромид бора в DCM (15,60 мл, 15,60 ммоль) добавляли к (12a*R*)-10-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу. 1TFA (1,55 г, 3,12 ммоль) в DCM (20 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл) и выпаривали с получением желтого масла. Данное вещество очищали посредством С-18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 20 до 50% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Данное вещество очищали посредством препаративной хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK IC, 2\*25 см, 5 мкм), элюировали гексаном (8 ммоль/л NH<sub>3</sub>.MeOH) и EtOH с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (210 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,90 (3H, s), 2,17 - 2,46 (2H, m), 2,61 - 3,01 (6H, m), 3,69 - 3,95 (3H, m), 4,40 (1H, d), 6,67 - 6,89 (2H, m), 7,01 - 7,28 (1H, m), 7,80 (1H, s), 8,25 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 370. Далее получали поворотный изомер 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (240 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 370.

**Поворотный изомер 1 (12aR)-10-Хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила, пример 40**



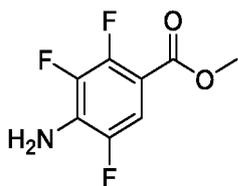
Акрилоилхлорид (55,8 мг, 0,62 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 1 (12aR)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (240 мг, 0,65 ммоль) и DIPEA (0,340 мл, 1,95 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 25 до 40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением поворотного изомера 1 (12aR)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (150 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,93 (3H, s), 2,45 - 2,51 (1H, m), 2,73 - 2,78 (1H, m), 2,84 - 2,89 (2H, m), 3,05 - 3,13 (1H, m), 3,83 - 3,88 (4H, m), 4,06 - 4,10 (1H, m), 4,48 - 4,52 (1H, m), 5,71 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,75 - 6,82 (3H, m), 7,12 - 7,20 (1H, m), 7,81 (1H, s), 9,50 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 424.

**Поворотный изомер 2 (12aR)-10-Хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила, пример 41**



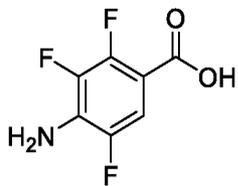
Акрилоилхлорид (48,8 мг, 0,54 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 2 (12aR)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (210 мг, 0,57 ммоль) и DIPEA (0,298 мл, 1,70 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 25 до 40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением поворотного изомера 2 (12aR)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (121 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,90 (3H, s), 2,41 - 2,45 (1H, m), 2,73 - 2,77 (1H, m), 2,83 - 2,90 (2H, m), 3 - 3,25 (1H, m), 3,79 - 4,01 (4H, m), 4,05 - 4,13 (1H, m), 4,52 (1H, t), 5,71 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,76 - 6,87 (3H, m), 7,12 - 7,20 (1H, m), 7,81 (1H, s), 9,50 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 424.

**Метил-4-амино-2,3,5-трифторбензоат**



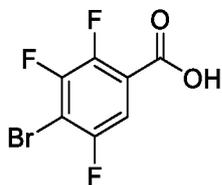
DIPEA (17,05 мл, 97,61 ммоль) и метил-4-амино-2,3,5,6-тетрафторбензоат (6,6 г, 29,58 ммоль) добавляли к раствору трис(2-фенилпиридин)иридия(III) (300 мл, 0,15 ммоль) в MeCN (300 мл). Реакционную смесь нагревали до 45°C и освещали синим LED-светом в течение 7 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 8% EtOAc в петролейном эфире, с получением метил-4-амино-2,3,5-трифторбензоата (5,54 г, 91%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 3,91 (3H, s), 4,29 (2H, s), 7,45 (1H, ddd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 206.

#### 4-Амино-2,3,5-трифторбензойная кислота



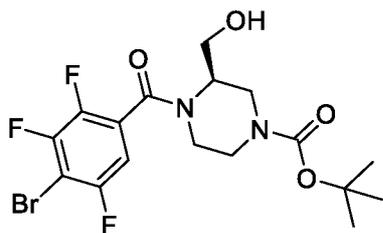
2 М гидроксид натрия (40,2 мл, 80,43 ммоль) добавляли к метил-4-амино-2,3,5-трифторбензоату (5,5 г, 26,81 ммоль) в THF (25 мл) и MeOH (25 мл) (соотношение 1:1). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. pH реакционной смеси довели до pH 5 с помощью 2 М HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-амино-2,3,5-трифторбензойной кислоты (5 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 6,44 (2H, s), 7,26 - 7,36 (1H, m), 12,91 (1H, s).

#### 4-Бром-2,3,5-трифторбензойная кислота



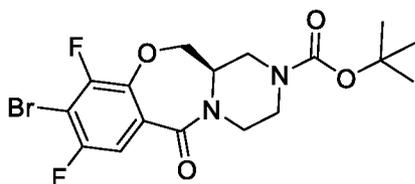
Трет-бутилнитрит (1,295 г, 12,56 ммоль) добавляли к 4-амино-2,3,5-трифторбензойной кислоте (1,6 г, 8,37 ммоль) и бромиду меди (II) (2,80 г, 12,56 ммоль) в MeCN (32 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали с помощью 2 М HCl (100 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением 4-бром-2,3,5-трифторбензойной кислоты (2,05 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 7,63 - 7,69 (1H, m), 14,03 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M+H]<sup>-</sup> = 253.

***Трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,3,5-трифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



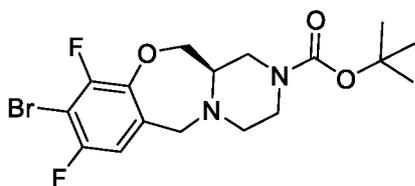
DIPEA (2,74 мл, 15,69 ммоль) добавляли к 4-бром-2,3,5-трифторбензойной кислоте (2 г, 7,84 ммоль), *трет*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (1,696 г, 7,84 ммоль) и HATU (4,47 г, 11,77 ммоль) в DMF (40 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали водой (150 мл) и соевым раствором (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством С-18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,3,5-трифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (2,47 г, 70%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, d), 2,72 - 3,22 (3H, m), 3,30 - 3,63 (2H, m), 3,68 - 3,90 (1H, m), 3,91 - 4,14 (1H, m), 4,20 - 4,30 (1H, m), 4,43 - 4,54 (1H, m), 4,83 - 4,89 (1H, m), 7,32 - 7,50 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 453.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8,10-дифтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



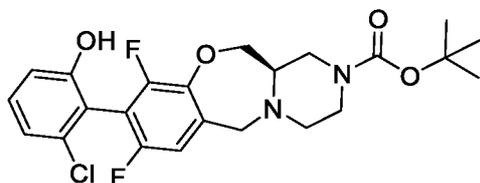
Гидрид натрия (0,635 г, 15,89 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,3,5-трифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (2,4 г, 5,3 ммоль) в DMF (48 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc (150 мл). Органический слой промывали водой (150 мл x 2) и соевым раствором (150 мл x 2), затем высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8,10-дифтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,85 г, 81%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,39 - 3,56 (3H, m), 3,57 - 3,70 (1H, m), 3,70 - 3,81 (1H, m), 3,85 - 3,94 (1H, m), 3,95 - 4,08 (1H, m), 4,28 - 4,38 (2H, m), 7,48 (1H, dd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 433.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



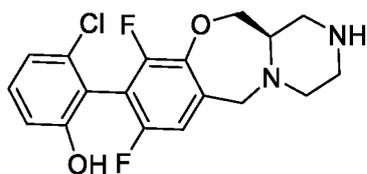
1 М раствор комплекса боран-ТНФ в ТНФ (18 мл, 18 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1,8 г, 4,15 ммоль) в ТНФ (18 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 2 М НСl и EtOAc (100 мл). Органический слой последовательно промывали водой (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл x 2), затем высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,5 г, 86%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,26 - 2,38 (1H, m), 2,63 - 3 (3H, m), 3,07 - 3,19 (1H, m), 3,44 - 3,59 (2H, m), 3,61 - 3,90 (3H, m), 4,30 (1H, d), 7,23 (1H, dd). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 419.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



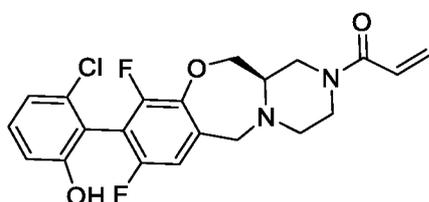
*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (1300 мг, 3,1 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (1603 мг, 9,3 ммоль), RuPhos (145 мг, 0,31 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (259 мг, 0,31 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1286 мг, 9,3 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) и воде (5 мл) (соотношение 5:1) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), затем последовательно промывали водой (100 мл x 2) и солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1300 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,30 - 2,40 (1H, m), 2,65 - 2,92 (3H, m), 3,02 - 3,17 (1H, m), 3,54 - 3,76 (4H, m), 3,84 - 3,95 (1H, m), 4,26 - 4,36 (1H, m), 6,90 - 6,95 (1H, m), 7 - 7,04 (1H, m), 7,08 (1H, dd), 7,28 (1H, t), 10,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 467.

**Поворотные изомеры 1 и 2 3-хлор-2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола**



TFA (5 мл, 64,90 ммоль) добавляли к трет-бутил(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (1250 мг, 2,68 ммоль) в DCM (25 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 35% MeCN в воде (0,1% TFA), с получением соли TFA, и дополнительно очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением желтого твердого вещества. Данное вещество очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 40% MeCN в воде (0,1% TFA). Первый элюированный поворотный изомер очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 1 3-хлор-2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (360 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,58 - 2,73 (1H, m), 2,78 - 2,88 (1H, m), 2,92 - 3,07 (3H, m), 3,15 - 3,37 (2H, m), 3,73 - 3,85 (2H, m), 3,98 (1H, d), 4,36 (1H, dd), 6,91 - 6,96 (1H, m), 7,01 - 7,04 (1H, m), 7,09 (1H, dd), 7,29 (1H, t), 10,20 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 367. Второй элюированный поворотный изомер очищали посредством SCX (7 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 2 3-хлор-2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (320 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,63 - 2,73 (1H, m), 2,74 - 2,87 (1H, m), 2,95 - 3,07 (3H, m), 3,19 - 3,34 (2H, m), 3,71 - 3,84 (2H, m), 3,99 (1H, d), 4,37 (1H, dd), 6,94 (1H, dd), 7,02 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,29 (1H, t), 10,19 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 367.

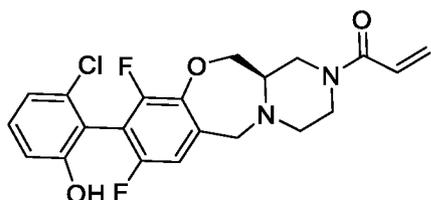
**Поворотный изомер 1 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 42**



Акрилоилхлорид (0,079 мл, 0,97 ммоль) добавляли по каплям к поворотному изомеру 1 3-хлор-2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (340 мг, 0,93 ммоль) и DIPEA (0,486 мл, 2,78 ммоль) в DMF (8 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 42% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-

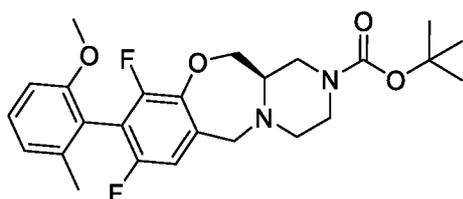
тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (220 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,31 - 2,46 (1H, m), 2,70 - 2,93 (3H, m), 3 - 3,20 (1H, m), 3,59 - 3,78 (2H, m), 3,80 - 4,08 (3H, m), 4,29 - 4,45 (1H, m), 5,65 - 5,73 (1H, m), 6,12 (1H, d), 6,76 - 6,88 (1H, m), 6,92 (1H, dd), 7,02 (1H, dd), 7,08 (1H, dd), 7,28 (1H, t), 10,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 421.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(2*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 43



Акрилоилхлорид (0,070 мл, 0,86 ммоль) добавляли по каплям к поворотному изомеру 2 3-хлор-2-[(12*aR*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (300 мг, 0,82 ммоль) и DIPEA (0,429 мл, 2,45 ммоль) в DMF (8 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 42% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением поворотного изомера 2 1-[(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (210 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 - 2,46 (1H, m), 2,67 - 2,97 (3H, m), 3,02 - 3,19 (1H, m), 3,59 - 3,78 (2H, m), 3,79 - 4,07 (3H, m), 4,29 - 4,42 (1H, m), 5,64 - 5,74 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,74 - 6,87 (1H, m), 6,93 (1H, dd), 7,02 (1H, dd), 7,08 (1H, dd), 7,28 (1H, t), 10,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 421.

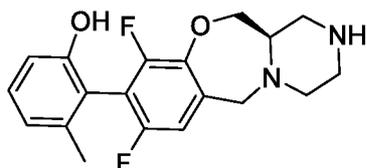
**Трет-бутил(12*aR*)-8,10-дифтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Трет-бутил(12*aR*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (140 мг, 0,33 ммоль), (2-метокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (83 мг, 0,5 ммоль), RuPhos (15,58 мг, 0,03 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (27,9 мг, 0,03 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) и воде (3,0 мл) (соотношение 4:1) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 40 до 60% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил(12*aR*)-

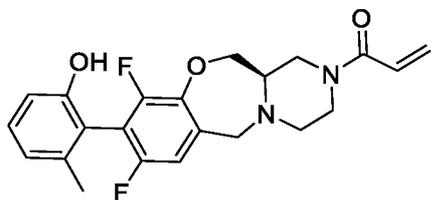
8,10-дифтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (165 мг, более 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,49 (9H, s), 2,12 (3H, d), 2,45 - 2,54 (1H, m), 2,75 - 3,18 (5H, m), 3,23 - 3,42 (1H, m), 3,75 - 3,91 (5H, m), 4,02 - 4,10 (1H, m), 4,21 - 4,39 (1H, m), 6,75 - 6,87 (2H, m), 6,93 (1H, dd), 7,31 (1H, t). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 461.

**2-[(12aR)-8,10-Дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенол**



1 М трибромид бора в DCM (4 мл, 4 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12aR)-8,10-дифтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (150 мг, 0,33 ммоль) в DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 35% MeCN в воде (0,05% TFA), с получением соли TFA, которую очищали посредством SCX (7 М NH<sub>3</sub>/MeOH), с получением 2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенола (119 мг, более 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,04 (3H, d), 2,72 - 2,85 (1H, m), 2,85 - 2,96 (1H, m), 3,04 - 3,16 (2H, m), 3,20 (1H, dd), 3,42 (1H, d), 3,73 - 3,86 (3H, m), 4,07 (1H, d), 4,36 - 4,46 (1H, m), 6,74 (1H, d), 6,80 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,14 (1H, t). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 347.

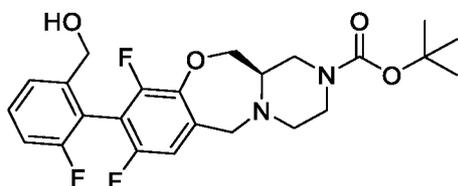
**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 44, и поворотный изомер 2, пример 45



Раствор акрилоилхлорида (31,1 мг, 0,34 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенола (119 мг, 0,34 ммоль) и триэтиламина (0,096 мл, 0,69 ммоль) в DMF (5 мл) при -10°C. Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии напрямую, градиент элюирования от 0 до 37% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect

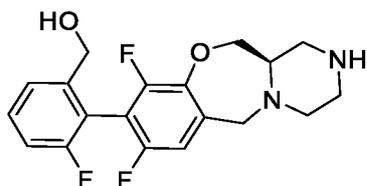
CSH OBD, колонка 30\*150 мм, 5 мкм), элюировали водой и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (41 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,06 (3H, s), 2,45 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 3,62 (4H, m), 3,65 - 3,84 (2H, m), 3,88 - 4,31 (3H, m), 4,28 - 4,46 (1H, m), 5,79 (1H, d), 6,25 (1H, d), 6,74 - 6,88 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,14 (1H, t). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 402. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (36 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,06 (3H, s), 2,44 - 2,64 (1H, m), 2,87 - 3,10 (2H, m), 3,10 - 3,30 (1H, m), 3,51 - 3,65 (1H, m), 3,68 - 3,96 (3H, m), 3,95 - 4,20 (2H, m), 4,26 - 4,42 (1H, m), 5,78 (1H, d), 6,24 (1H, d), 6,74 - 6,88 (3H, m), 6,94 (1H, d), 7,14 (1H, t). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 402.

**Трет-бутил(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Трет-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (140 мг, 0,33 ммоль), [2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]бороновую кислоту (85 мг, 0,5 ммоль), RuPhos (15,58 мг, 0,03 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (27,9 мг, 0,03 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл) (соотношение 4:1) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 40 до 60% EtOAc в петролейном эфире, с получением трет-бутил(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (174 мг, более 100%) в виде белого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 465.

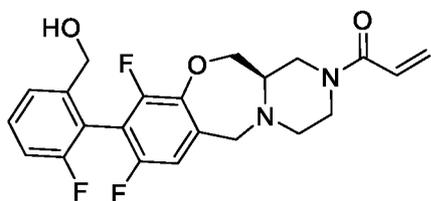
**{2-[(12aR)-8,10-Дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенил}метанол.2ТФА**



ТФА (2 мл, 25,96 ммоль) добавляли к трет-бутил(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-

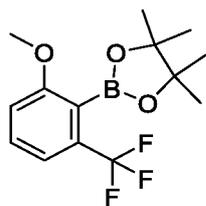
карбоксилату (174 мг, 0,37 ммоль) в DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 мг, 1,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 33% MeCN в воде (0,05% TFA), с получением {2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенил}метанола. 2TFA (119 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,61 - 2,89 (2H, m), 2,90 - 3,09 (3H, m), 3,20 - 3,35 (2H, m), 3,75 - 3,90 (3H, m), 3,99 (1H, d), 4,22 - 4,28 (2H, m), 4,39 (1H, d), 7,13 - 7,32 (2H, m), 7,42 - 7,62 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 365.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, **пример 46**, и **поворотный изомер 2**, **пример 47**



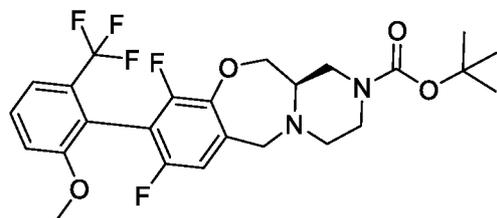
Раствор акрилоилхлорида (18 мг, 0,2 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору {2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенил}метанола. 2TFA (119 мг, 0,20 ммоль) и триэтиламина (0,112 мл, 0,8 ммоль) в DMF (5 мл) при -10°C. Полученный раствор перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 37% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением смеси 2 поворотных изомеров. Данную смесь разделяли посредством препаративной HPLC (колонка: колонка SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 250 мм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (22 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,48 - 2,64 (1H, m), 2,89 - 3,05 (2H, m), 3,07 - 3,31 (1H, m), 3,49 - 3,62 (1H, m), 3,71 - 3,83 (2H, m), 3,87 - 4 (1H, m), 3,99 - 4,24 (2H, m), 4,32 - 4,45 (3H, m), 5,78 (1H, d), 6,25 (1H, d), 6,75 - 6,86 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,12 - 7,18 (1H, m), 7,43 - 7,57 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 419. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (25 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 1,64 - 1,84 (1H, m), 2,02 - 2,23 (2H, m), 2,23 - 2,46 (1H, m), 2,62 - 2,83 (1H, m), 2,86 - 3,05 (2H, m), 3,05 - 3,18 (1H, m), 3,17 - 3,43 (2H, m), 3,46 - 3,70 (3H, m), 4,89 - 5,05 (1H, m), 5,44 (1H, d), 5,90 - 6,07 (1H, m), 6,12 - 6,27 (1H, m), 6,25 - 6,39 (1H, m), 6,58 - 6,78 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 419.

**2-[2-Метокси-6-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан**



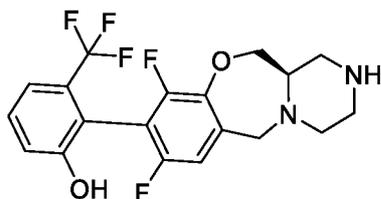
2,5 М н-бутиллитий в гексанах (2,447 мл, 6,12 ммоль) добавляли к 2-бром-1-метокси-3-(трифторметил)бензолу (1,3 г, 5,10 ммоль) в THF (20 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-[(пропан-2-ил)окси]-1,3,2-диоксаборолан (1,768 мл, 8,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл x 3). Органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-[2-метокси-6-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,89 г, 58%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 1,29 (1H, s), 3,79 (3H, s), 7,21 - 7,29 (2H, m), 7,54 - 7,60 (1H, m).

***Трет*-бутил(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-метокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



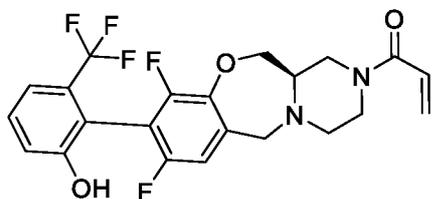
RuPhos-Pd-G3 (40 мг, 0,05 ммоль) и RuPhos (22 мг, 0,05 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12aR)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (200 мг, 0,48 ммоль), 2-[2-метокси-6-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (576 мг, 1,91 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (198 мг, 1,43 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1). Полученную смесь перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% TFA), с получением *трет*-бутил(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-метокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (140 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 1,43 (9H, s), 2,61 - 2,88 (2H, m), 2,92 - 3,36 (5H, m), 3,77 (3H, s), 3,91 - 4,13 (1H, m), 4,32 - 4,72 (3H, m), 7,10 (1H, d), 7,27 - 7,33 (1H, m), 7,67 - 7,76 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 515.

**2-[(12aR)-8,10-Дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-(трифторметил)фенол**



3 М трибромид бора в DCM (4 мл, 12 ммоль) добавляли по каплям к *трет*-бутил(12a*R*)-8,10-дифтор-9-[2-метокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (130 мг, 0,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeOH и растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 35% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), с получением 2-[(12a*R*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-(трифторметил)фенола (45 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,30 - 2,47 (1H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,64 - 2,88 (3H, m), 2,89 - 3,06 (2H, m), 3,59 - 3,76 (2H, m), 3,81 - 3,95 (1H, m), 4,20 - 4,31 (1H, m), 7,01 - 7,13 (1H, m), 7,20 - 7,36 (2H, m), 7,45 - 7,54 (1H, m), 10,25 - 10,35 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 401.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12a*R*)-8,10-дифтор-9-[2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 48, и поворотный изомер 2, пример 49



Акрилоилхлорид (9,04 мг, 0,1 ммоль) добавляли по каплям с получением 2-[(12a*R*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-(трифторметил)фенола (40 мг, 0,1 ммоль) и DIPEA (0,052 мл, 0,3 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH OBD, колонка 30\*150 мм, 5 мкм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-8,10-дифтор-9-[2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (13 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 - 2,46 (1H, m), 2,64 - 2,92 (3H, m), 2,97 - 3,17 (1H, m), 3,43 - 3,78 (2H, m), 3,79 - 3,94 (2H, m), 3,95 - 4,09 (1H, m), 4,28 - 4,45 (1H, m), 5,65 - 5,76 (1H, m), 6,06 - 6,19 (1H, m), 6,75 - 6,90 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,21 - 7,34 (2H, m), 7,43 - 7,55 (1H, m), 10,03 - 10,92 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 455. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-8,10-дифтор-9-[2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (6 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 - 2,44 (1H, m), 2,63 - 2,96 (3H, m), 3 - 3,19 (1H, m), 3,55 - 3,78 (2H, m), 3,79 - 4,14 (3H, m), 4,25 -

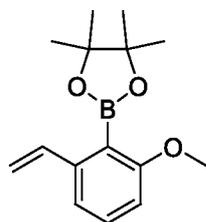
4,45 (1H, m), 5,56 - 5,78 (1H, m), 6,01 - 6,21 (1H, m), 6,72 - 6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d), 7,17 - 7,38 (2H, m), 7,43 - 7,55 (1H, m), 10,23 - 10,69 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 455.

### 2-Бром-1-этинил-3-метоксибензол



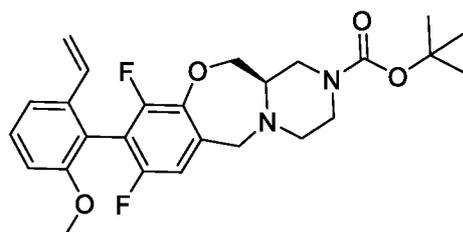
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1,108 г, 0,96 ммоль) добавляли к 2-бром-1-йод-3-метоксибензолу (3 г, 9,59 ммоль), 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (1,772 г, 11,50 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,97 г, 28,76 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) (соотношение 4:1). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 2 до 5% петролейного эфира в EtOAc, с получением 2-бром-1-этинил-3-метоксибензола (1,5 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 3,85 (3H, s), 5,42 (1H, dd), 5,82 (1H, dd), 6,83 - 7,19 (2H, m), 7,21 - 7,32 (1H, m), 7,28 - 7,41 (1H, m).

### 2-(2-Этинил-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



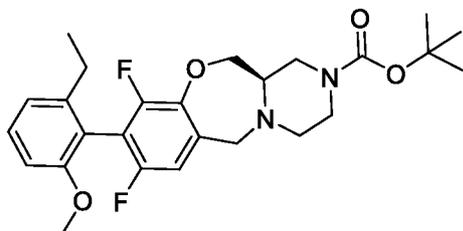
2-Бром-1-этинил-3-метоксибензол (500 мг, 2,35 ммоль), бис(пинаколато)дибор (11,92 мг, 4,69 ммоль), дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (1732 мг, 2,35 ммоль) и ацетат калия (806 мг, 8,21 ммоль) в DMA (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Неочищенную реакцию смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 2 до 60% MeOH в воде, с получением 2-(2-этинил-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (170 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,31 (12H, s), 3,72 (3H, s), 5,27 (1H, dd), 5,76 (1H, dd), 6,59 - 6,71 (1H, m), 6,85 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,32 (1H, t).

### Трет-бутил(12aR)-9-(2-этинил-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат



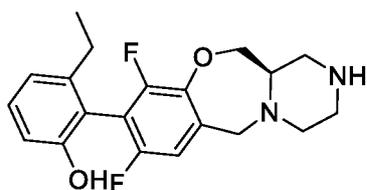
RuPhos-Pd-G3 (30 мг, 0,04 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (150 мг, 0,36 ммоль), 2-(2-этинил-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (140 мг, 0,54 ммоль) и RuPhos (16,70 мг, 0,04 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) (соотношение 4:1). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 10 до 50% MeOH в воде, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-этинил-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (110 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C ) 1,25 (9H, s), 2,25 - 2,45 (1H, m), 2,57 - 3,27 (4H, m), 3,25 (3H, s), 3,43 - 3,85 (5H, m), 4,21 - 4,35 (1H, m), 5,21 - 5,28 (1H, m), 5,60 - 5,88 (1H, m), 6,32 - 6,39 (1H, m), 6,05 - 7,16 (1H, m), 7,35 - 7,59 (2H, m), 8,21 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 473.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-этил-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



10% палладий на угле (25 мг, 0,02 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-этинил-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (110 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через слой CELITE™. Фильтрат удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-этил-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (80 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C ) 0,84 - 1,03 (3H, m), 1,38 (9H, s), 2,19 - 2,37 (3H, m), 2,61 - 2,92 (3H, m), 2,92 - 3,25 (1H, m), 3,52 - 3,71 (6H, m), 3,72 - 3,79 (1H, m), 3,79 - 3,99 (1H, m), 4,15 - 4,40 (1H, m), 6,85 - 7 (2H, m), 7,05 (1H, d), 7,35 (1H, t). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 475.

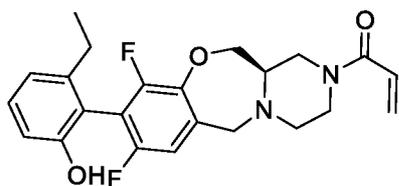
**2-[(12a*R*)-8,10-Дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-этилфенол**



1 М трибромид бора в DCM (0,316 мл, 0,32 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-этил-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-

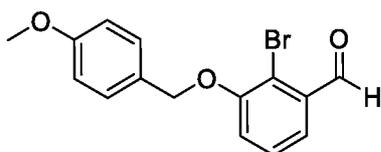
карбоксилату (75 мг, 0,16 ммоль) в DCM (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (2 мл) и полученную неочищенную реакцию смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 80% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением 2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-этилфенола (40 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 361.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12aR)-9-(2-этил-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 50, и поворотный изомер 2, пример 51



Акрилоилхлорид (8,79 мг, 0,1 ммоль) добавляли к 2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-этилфенолу (35 мг, 0,1 ммоль) и DIPEA (0,051 мл, 0,29 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Неочищенную реакцию смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-9-(2-этил-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (9 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 0,96 (3H, t), 2,03 - 2,34 (3H, m), 2,56 - 2,87 (3H, m), 2,92 - 3,26 (1H, m), 3,54 - 3,78 (2H, m), 3,78 - 3,94 (2H, m), 2,94 - 4,15 (1H, m), 4,31 - 4,48 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,57 - 6,91 (3H, m), 7,06 (1H, d), 7,18 (1H, t), 9,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 415. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-9-(2-этил-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (12 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 0,93 (3H, t), 2,05 - 2,34 (2H, m), 2,32 - 2,46 (1H, m), 2,58 - 2,87 (3H, m), 2,92 - 3,13 (1H, m), 3,45 - 3,83 (2H, m), 3,78 - 4,19 (3H, m), 4,05 - 4,46 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,57 - 6,88 (3H, m), 7,06 (1H, d), 7,18 (1H, t), 9,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 415.

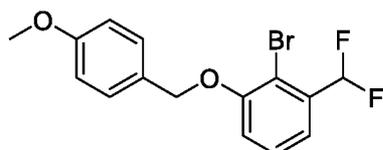
## 2-Бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензальдегид



1-(Хлорметил)-4-метоксибензол (4,28 г, 27,36 ммоль) добавляли к 2-бром-3-гидроксибензальдегиду (5 г, 24,87 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,88 г, 49,75 ммоль) и йодиду калия (0,826 г, 4,97 ммоль) в DMF (50 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли

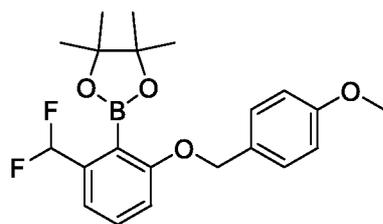
с помощью EtOAc (150 мл), последовательно промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл x 2). Органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире, с получением 2-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензальдегида (5 г, 63%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,76 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,91 - 7,04 (2H, m), 7,36 - 7,62 (5H, m), 10,28 (1H, s).

### 2-Бром-1-(2,2-дифторэтил)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензол



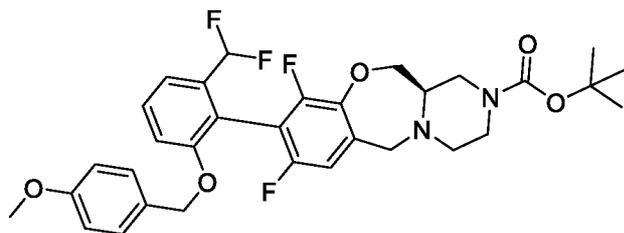
Трифторид (диэтиламино)серы (2,057 мл, 15,57 ммоль) добавляли к 2-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензальдегиду (2 г, 6,23 ммоль) в THF (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), последовательно промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и соевым раствором (200 мл x 2). Органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 100% смеси EtOAc/петролейный эфир, с получением 2-бром-1-(2,2-дифторэтил)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензола (1,4 г, 66%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,76 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,94 - 7,02 (2H, m), 7,13 - 7,28 (2H, m), 7,36 - 7,53 (4H, m).

### 2-{2-(Дифторметил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



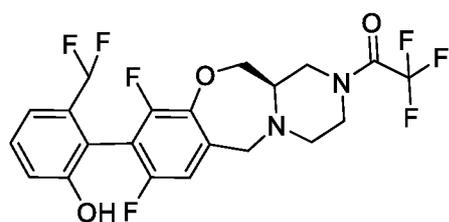
Дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (43 мг, 0,06 ммоль) добавляли к 2-бром-1-(2,2-дифторэтил)-3-[(4-метоксифенил)метокси]бензолу (200 мг, 0,58 ммоль), бис(пинаколато)дибору (296 мг, 1,17 ммоль) и ацетату калия (200 мг, 2,04 ммоль) в DMA (5 мл). Полученную смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 80% MeOH в воде, с получением 2-{2-(дифторметил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (80 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,19 (12H, d), 3,75 (3H, s), 5,03 (2H, s), 6,80 - 6,99 (3H, m), 7,04 - 7,30 (2H, m), 7,28 - 7,57 (3H, m).

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-{2-(дифторметил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



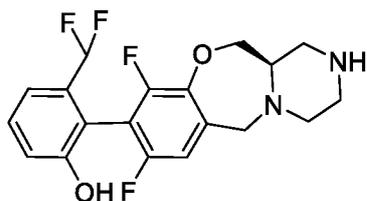
*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (60 мг, 0,14 ммоль), 2-{2-(дифторметил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (73 мг, 0,19 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,6 мг, 0,29 ммоль), RuPhos (7 мг, 0,01 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (12 мг, 0,01 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) (соотношение 4:1) и запечатывали в пробирке для обработки микроволновым излучением. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин в микроволновом реакторе и охлаждали до к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 30 до 70% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-{2-(дифторметил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (50 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,29 - 2,44 (1H, m), 2,62 - 2,91 (3H, m), 3,03 - 3,28 (1H, m), 3,43 - 3,66 (1H, m), 3,65 - 3,80 (5H, m), 3,81 - 3,96 (1H, m), 4 - 4,15 (1H, m), 4,34 - 4,35 (1H, m), 4,86 - 5,19 (2H, m), 6,77 (2H, d), 6,88 (2H, d), 6,98 (1H, d), 7,18 - 7,34 (4H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 603.

**1-[(12a*R*)-9-[2-(Дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-он**



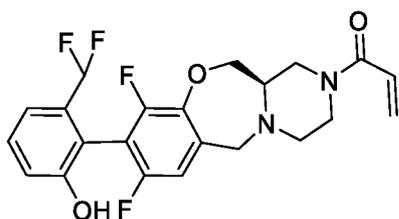
*Трет*-бутил(12a*R*)-9-{2-(дифторметил)-6-[(4-метоксифенил)метокси]фенил}-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (50 мг, 0,08 ммоль) в TFA (1 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 2 до 70% MeOH в воде, с получением 1-[(12a*R*)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-она (30 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 679.

**2-[(12a*R*)-8,10-Дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-(дифторметил)фенол**



Гидроксид натрия (7,52 мг, 0,19 ммоль) добавляли к 1-[(12a*R*)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]-2,2,2-трифторэтан-1-ону (30 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (0,5 мл) и воде (0,1 мл) (соотношение 5:1). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 10 до 50% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением 2-[(12a*R*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-(дифторметил)фенола (13 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 383.

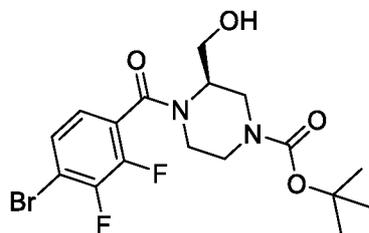
**Поворотный изомер 1** 1-[(12a*R*)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, **пример 52**, и поворотный изомер 2, **пример 53**



Акрилоилхлорид (2,367 мг, 0,03 ммоль) добавляли к 2-[(12a*R*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-(дифторметил)фенолу (10 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (0,014 мл, 0,08 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Prep OBD C18, колонка 30×150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (2,8 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,36 - 2,41 (1H, m), 2,81 - 2,94 (2H, m), 3,10 - 3,18 (1H, m), 3,28 - 3,33 (1H, m), 3,71 - 3,78 (2H, m), 3,81 - 3,93 (3H, m), 4,27 - 4,39 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,50 - 6,78 (1H, m), 6,79 - 6,92 (1H, m), 7,04 - 7,19 (3H, m), 7,38 - 7,47 (1H, m), 10,02 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 437. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (2,8 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,30 - 2,48 (1H, m), 2,73 - 2,80 (1H, m), 2,86 - 2,90 (1H, m), 3,01 - 3,18 (1H, m), 3,38 - 3,57 (1H, m), 3,57 - 3,71 (1H, m), 3,71 - 3,86

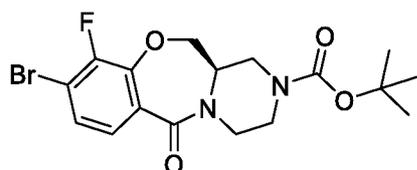
(1H, m), 3,86 - 3,95 (2H, m), 3,95 - 4,19 (1H, m), 4,34 - 4,51 (1H, m), 5,73 (1H, d), 6,10 (1H, d), 6,29 - 6,79 (1H, m), 6,77 - 6,96 (1H, m), 6,99 - 7,28 (3H, m), 7,42 - 7,51 (1H, m), 10,02 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

***Трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



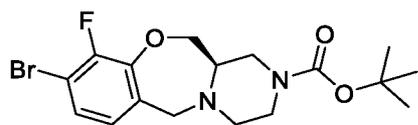
DIPEA (15,48 мл, 88,61 ммоль) добавляли к 4-бром-2,3-дифторбензойной кислоте (7 г, 29,54 ммоль), HATU (16,85 г, 44,30 ммоль) и *трет*-бутил(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (7,03 г, 32,49 ммоль) в DMF (80 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали солевым раствором (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 20 до 50% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (10 г, 78%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,75 - 3,23 (3H, m), 3,38 - 3,59 (2H, m), 3,62 - 3,93 (1H, m), 3,88 - 4,10 (1H, m), 4,15 - 4,63 (1H, m), 4,72 - 5,33 (1H, m), 6,91 - 7,41 (1H, m), 7,49 - 7,92 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M-tBu]<sup>+</sup> = 379.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



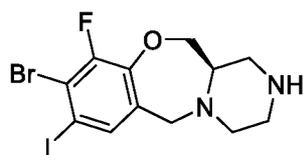
Гидрид натрия (1,47 г, 36,76 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (8 г, 18,38 ммоль) в THF (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 10 до 20% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (6 г, 79%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 3,43 - 3,56 (2H, m), 3,57 - 3,84 (2H, m), 3,82 - 4,13 (3H, m), 4,22 - 4,45 (2H, m), 7,29 - 7,67 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 415.

**Трет-бутил(12aR)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



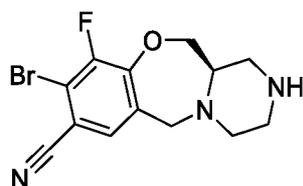
1 М раствор комплекса боран-ТНФ в ТНФ (40 мл, 40 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (6 г, 14,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 60% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (3 г, 52%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,19 - 2,43 (1H, m), 2,61 - 2,82 (2H, m), 2,97 - 3,12 (1H, m), 3,51 - 3,66 (2H, m), 3,66 - 3,76 (2H, m), 3,75 - 3,90 (1H, m), 4,11 (1H, d), 4,33 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,31 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 401.

**(12aR)-9-Бром-10-фтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин**



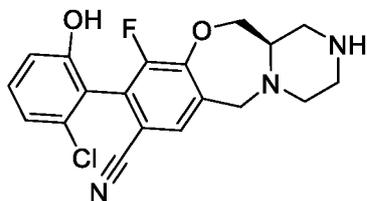
*N*-Йодсукцинимид (1,682 г, 7,48 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12aR)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (1,5 г, 3,74 ммоль) в концентрированной серной кислоте. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М NaOH (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 80% MeOH в воде, с получением (12aR)-9-бром-10-фтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепина (0,8 г, 50%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,17 - 2,46 (2H, m), 2,61 - 2,80 (3H, m), 2,78 - 3 (2H, m), 3,54 - 3,98 (3H, m), 4,25 (1H, d), 7,70 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

**(12aR)-9-Бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрил**



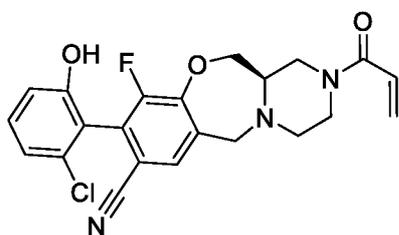
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (271 мг, 0,23 ммоль) добавляли к дицианоцинку (206 мг, 1,76 ммоль) и (12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепину (500 мг, 1,17 ммоль) в DMF (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 20 до 60% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением (12a*R*)-9-бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (300 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,17 - 2,42 (2H, m), 2,54 - 2,84 (5H, m), 3,73 (2H, d), 3,80 - 3,97 (1H, m), 4,23 - 4,45 (1H, m), 7,74 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 326.

**Поворотный изомер 1 и поворотный изомер 2 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила**



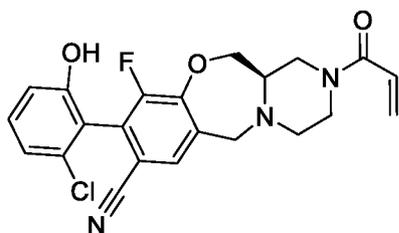
RuPhos-Pd-G3 (77 мг, 0,09 ммоль) и RuPhos (42,9 мг, 0,09 ммоль) добавляли к (12a*R*)-9-бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу (300 мг, 0,92 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (793 мг, 4,6 ммоль) и фосфату калия (586 мг, 2,76 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) (соотношение 5:1) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 40 мин в микроволновой печи. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 70% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (65 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,19 - 2,45 (2H, m), 2,53 - 2,88 (5H, m), 3,55 - 3,99 (3H, m), 4,37 (1H, d), 6,96 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,69 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 374. Далее получали поворотный изомер 2 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (65 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,12 - 2,45 (2H, m), 2,54 - 2,81 (5H, m), 3,60 - 4,01 (3H, m), 4,37 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,06 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,69 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 374.

**Поворотный изомер 1 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила, пример 54**



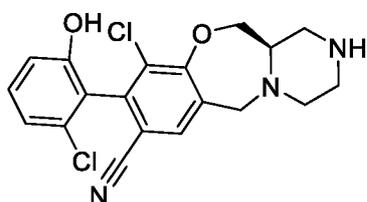
Акрилоилхлорид (16 мг, 0,17 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 1 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (65 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,091 мл, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30\*150 мм, 5 мкм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (27 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,38 - 2,44 (1H, m), 2,68 - 2,74 (1H, m), 2,82 - 3,02 (3H, m), 3,77 - 4,03 (4H, m), 4,06 - 4,16 (1H, m), 4,44 - 4,50 (1H, m), 5,69 (1H, d), 6,11 (1H, d), 6,91 - 7 (1H, m), 7,02 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,32 (1H, t), 7,68 (1H, s), 10,31 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 428.

**Поворотный изомер 2 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила, пример 55**



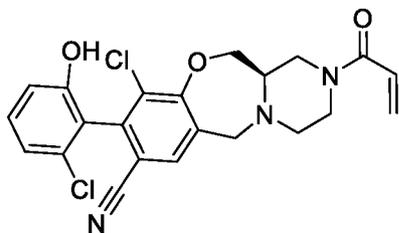
Акрилоилхлорид (15,74 мг, 0,17 ммоль) добавляли к поворотному изомеру 2 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (65 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,091 мл, 0,52 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: XBridge BEH C18 OBD, 5 мкм, 19 мм, 250 мм), элюировали водой (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с получением поворотного изомера 2 (12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (30 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,32 - 2,42 (1H, m), 2,64 - 2,77 (1H, m), 2,80 - 3,14 (3H, m), 3,72 - 4,21 (5H, m), 4,33 - 4,92 (1H, m), 5,68 (1H, d), 6,11 (1H, d), 6,60 - 6,91 (1H, m), 6,95 (1H, d), 7,04 (1H, d), 7,31 (1H, t), 7,68 (1H, s), 10,31 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 428.

**(12a*R*)-10-Хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрил**



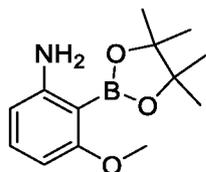
RuPhos-Pd-G3 (36,6 мг, 0,04 ммоль) и RuPhos (20,43 мг, 0,04 ммоль) добавляли к (12a*R*)-9-бром-10-хлор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу (150 мг, 0,44 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (377 мг, 2,19 ммоль) и фосфату калия (279 мг, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1) при к. т. Полученную смесь перемешивали при 115°C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 70% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением (12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (70 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,20 - 2,42 (2H, m), 2,60 - 2,81 (4H, m), 3,56 - 3,89 (4H, m), 4,38 (1H, d), 6,78 - 6,88 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,74 (1H, s), 11,31 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 390.

**Поворотный изомер 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила, пример 56, и поворотный изомер 2, пример 57**



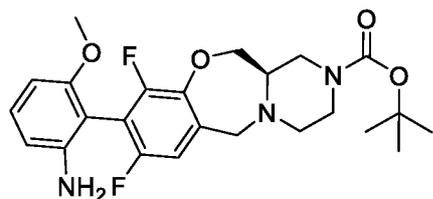
Акрилоилхлорид (16 мг, 0,18 ммоль) добавляли к (12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрилу (70 мг, 0,18 ммоль) и DIPEA (0,094 мл, 0,54 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали посредством препаративной HPLC (колонка: SunFire C18 OBD 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 250 мм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (17 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,35 - 2,45 (1H, m), 2,60 - 3,14 (4H, m), 3,67 - 4,18 (5H, m), 4,35 - 4,88 (1H, m), 5,72 (1H, d), 6,15 (1H, d), 6,35 - 7,16 (3H, m), 7,12 - 7,50 (1H, m), 7,81 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 444. Далее получали поворотный изомер 2 (12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила (17 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,61 - 3,22 (5H, m), 3,65 - 4,35 (5H, m), 4,28 - 4,73 (1H, m), 5,71 (1H, d), 6,11 (1H, d), 6,56 - 7,12 (3H, m), 7,24 (1H, t), 7,80 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 444.

**3-Метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин**



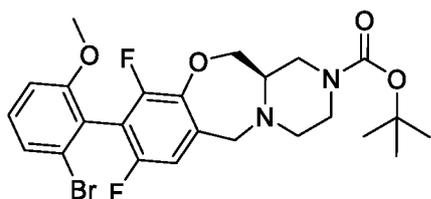
Дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий (II) (0,365 г, 0,49 ммоль) добавляли к 2-бром-3-метоксианилину (1 г, 4,95 ммоль), бис(пинаколато)дибору (2,51 г, 9,9 ммоль) и ацетату калия (1,457 г, 14,85 ммоль) в DMA (25 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 155°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали солевым раствором (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 10 до 30% THF в петролейном эфире, с получением 3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (0,576 г, 47%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,38 (1H, s), 3,80 (3H, s), 6,27 (1H, d), 6,34 (1H, dd), 7,16 (1H, t). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M-82]<sup>+</sup> = 168.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-амино-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



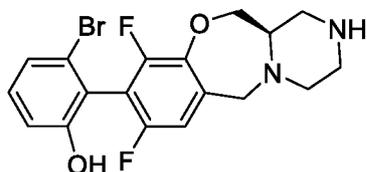
*Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (260 мг, 0,62 ммоль), 3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (463 мг, 1,86 ммоль), RuPhos (28,9 мг, 0,06 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (51,9 мг, 0,06 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (257 мг, 1,86 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) и воде (3,0 мл) (соотношение 4:1) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 40 до 60% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-амино-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (238 мг, 83%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,49 (9H, s), 2,72 (3H, d), 3,48 - 3,67 (2H, m), 3,74 (3H, d), 3,76 - 4,20 (5H, m), 4,20 - 4,50 (1H, m), 6,40 - 6,50 (2H, m), 6,75 - 6,90 (1H, m), 7,21 (1H, t). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 462.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-(2-бром-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



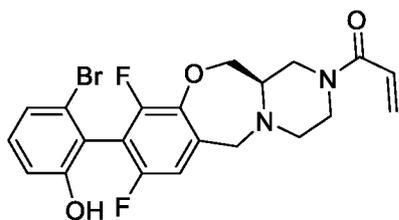
Раствор *tert*-бутилнитрита (160 мг, 1,55 ммоль) в дибромметане (0,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *tert*-бутил(12*aR*)-9-(2-амино-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (238 мг, 0,52 ммоль) в дибромметане (2 мл) при  $-20^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением бромтриметилсилана (0,2 мл, 1,55 ммоль) в дибромметане (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при  $-40^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл), органический слой высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 10 до 20% THF в петролейном эфире, с получением *tert*-бутил(12*aR*)-9-(2-бром-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (134 мг, 50%) в виде красного масла. *Масса/заряд*:  $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 525$ .

### 3-Бром-2-[(12*aR*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол



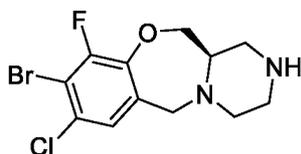
1 М трибромид бора в DCM (4 мл, 4 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12*aR*)-9-(2-бром-6-метоксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (130 мг, 0,25 ммоль) в DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 5 до 35% MeCN в воде (0,05% TFA), с получением соли TFA, которую очищали посредством SCX (7 М  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ ) с получением 3-бром-2-[(12*aR*)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (75 мг, 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 2,70 - 2,97 (2H, m), 3,05 - 3,25 (3H, m), 3,38 - 3,52 (2H, m), 3,62 - 3,85 (2H, m), 4 - 4,13 (1H, m), 4,37 (1H, dd), 6,84 - 6,98 (2H, m), 7,07 - 7,20 (2H, m). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+ [\text{M}+\text{H}]^+ = 411$ .

Поворотный изомер 1 1-[(12*aR*)-9-(2-бром-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 58, и поворотный изомер 2, пример 59



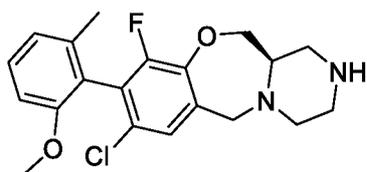
Акрилоилхлорид (9,02 мкл, 0,11 ммоль) добавляли по каплям к 3-бром-2-[(12aR)-8,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (65 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (0,039 мл, 0,22 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: колонка SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 250 мм), элюировали водой (0,1% TFA) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-9-(2-бром-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (6 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,61 - 3,23 (3H, m), 3,50 - 4,62 (8H, m), 5,65 - 5,79 (1H, m), 6,06 - 6,21 (1H, m), 6,76 - 6,92 (1H, m), 6,94 - 6,98 (1H, m), 7,03 - 7,29 (3H, m), 10,15 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 465. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-9-(2-бром-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (9 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,56 - 4,51 (11H, m), 5,62 - 5,83 (1H, m), 6,08 - 6,21 (1H, m), 6,72 - 6,89 (1H, m), 6,92 - 7,02 (1H, m), 7,03 - 7,25 (3H, m), 10,12 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 465.

**(12aR)-9-Бром-8-хлор-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин**



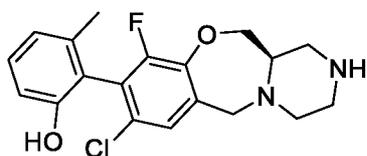
N-Хлорсукцинимид (0,666 г, 4,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12aR)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (1 г, 2,49 ммоль) в концентрированной серной кислоте (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и нейтрализовывали с помощью 2 M NaOH, затем экстрагировали с помощью DCM (100 мл x 3). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением желтого масла. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 40 до 80% MeOH в воде, с получением (12aR)-9-бром-8-хлор-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепина (0,6 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,28 - 2,45 (2H, m), 2,62 - 2,75 (3H, m), 2,79 - 2,88 (2H, m), 3,67 - 3,71 (1H, m), 3,71 - 3,81 (2H, m), 4,20 - 4,31 (1H, m), 7,44 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 335.

**(12aR)-10-Хлор-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин**



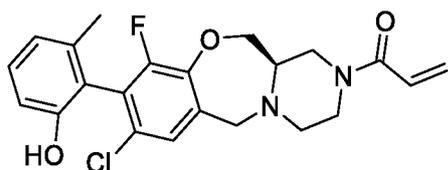
RuPhos-Pd-G3 (74,8 мг, 0,09 ммоль) и RuPhos (41,7 мг, 0,09 ммоль) добавляли к (12aR)-9-бром-8-хлор-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепину (300 мг, 0,89 ммоль), (2-метокси-6-метилфенил)бороновой кислоте (297 мг, 1,79 ммоль) и фосфату калия (311 мг, 1,79 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) (соотношение 4:1) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 100% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением (12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепина (280 мг, 74%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,90 - 2,01 (3H, m), 2,05 - 2,10 (1H, m), 2,22 (1H, s), 2,62 - 2,96 (3H, m), 3,26 - 3,58 (2H, m), 3,56 - 3,76 (5H, m), 3,75 - 3,96 (1H, m), 4,19 - 4,41 (1H, m), 6,62 - 6,80 (1H, m), 6,87 - 7 (1H, m), 7,27 - 7,41 (1H, m), 7,98 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 377.

**2-[(12aR)-10-Хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенол**



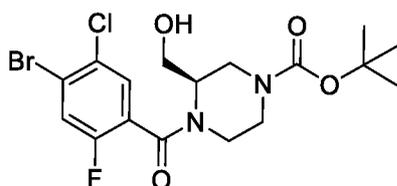
1 М трибромид бора в DCM (5,11 мл, 5,11 ммоль) добавляли к (12aR)-10-хлор-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепину и муравьиной кислоте (270 мг, 0,64 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (25 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением 2-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенола (148 мг, 64%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,93 (3H, d), 2,25 - 2,37 (3H, m), 2,59 - 2,68 (2H, m), 2,68 - 2,82 (3H, m), 3,61 - 3,74 (2H, m), 4,04 - 4,12 (1H, m), 4,18 - 4,27 (1H, m), 6,72 - 6,79 (2H, m), 7,07 - 7,16 (1H, m), 7,26 - 7,31 (1H, m), 9,36 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 363.

**Поворотный изомер 1 1-[(12aR)-8-хлор-10-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 60, и поворотный изомер 2, пример 61**



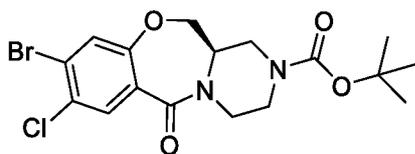
Акрилоилхлорид (35 мг, 0,39 ммоль) и DIPEA (0,135 мл, 0,77 ммоль) добавляли к 2-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенолу (140 мг, 0,39 ммоль) в DMF (3 мл) при -20°C. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали через фильтрующую мембрану. Фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Sunfire prep C18, колонка 30\*150 мм, 5 мкм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-8-хлор-10-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (40 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,95 (3H, s), 2,38 - 2,43 (1H, m), 2,63 - 3,07 (3H, m), 3 - 3,19 (1H, m), 3,64 - 4,21 (5H, m), 4,33 - 4,42 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,72 - 6,90 (3H, m), 7,12 (1H, t), 7,31 (1H, s), 9,37 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 417. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-8-хлор-10-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (24 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,91 (3H, s), 2,38 - 2,43 (1H, m), 2,73 - 2,77 (1H, m), 2,84 - 2,89 (2H, m), 3,07 - 3,12 (1H, m), 3,67 - 3,81 (2H, m), 3,81 - 4,10 (3H, m), 4,36 - 4,41 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,72 - 6,90 (3H, m), 7,12 (1H, t), 7,31 (1H, s), 9,35 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 417.

***Трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-5-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



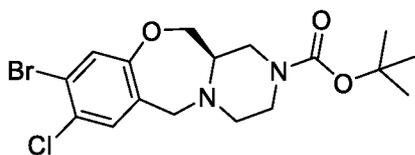
DIPEA (6,89 мл, 39,46 ммоль) добавляли к 4-бром-5-хлор-2-фторбензойной кислоте (5 г, 19,73 ммоль), *трет*-бутил(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (4,27 г, 19,73 ммоль) и HATU (15,00 г, 39,46 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (250 мл), промывали водой (200 мл x 2) и соевым раствором (200 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(3R)-4-(4-бром-5-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (6 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, d), 2,75 - 3,28 (2H, m), 3,39 - 3,60 (4H, m), 3,68 - 4,15 (2H, m), 4,18 - 4,59 (1H, m), 4,92 (1H, s), 7,62 - 7,79 (1H, m), 7,87 - 7,97 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 451.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



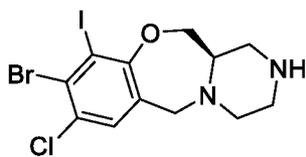
Гидрид натрия (1,54 г, 38,52 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-2-фторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (5,8 г, 12,84 ммоль) в DMF (120 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали водой (200 мл x 2) и соевым раствором (200 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (5,4 г, 97%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 3,25 - 3,81 (5H, m), 3,88 - 4,05 (2H, m), 4,24 - 4,35 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,89 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



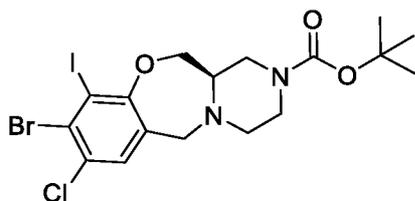
Добавляли 1 М раствор комплекса боран-THF в THF (50 мл, 50 ммоль) с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (5,2 г, 12,05 ммоль) в THF (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 2 М HCl и EtOAc (200 мл), затем последовательно промывали водой (200 мл x 2) и соевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (4 г, 79%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,22 - 2,39 (1H, m), 2,59 - 2,94 (3H, m), 2,99 - 3,16 (1H, m), 3,49 - 3,81 (5H, m), 4,15 - 4,29 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 417.

**(12*aR*)-9-Бром-8-хлор-10-йод-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин**



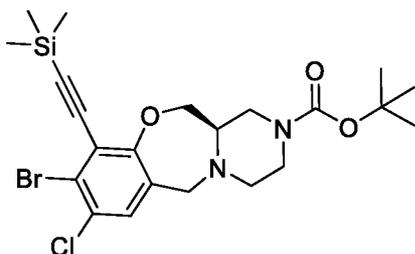
*N*-Йодсукцинимид (1,616 г, 7,18 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1,5 г, 3,59 ммоль) в концентрированной серной кислоте (15 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл), нейтрализовывали с помощью 2 М NaOH и экстрагировали с помощью DCM (150 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением (12*aR*)-9-бром-8-хлор-10-йод-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (1,5 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,54 - 2,66 (1H, m), 2,71 - 2,91 (4H, m), 2,96 - 3,19 (2H, m), 3,49 - 3,83 (3H, m), 4,16 - 4,39 (1H, m), 7,62 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 443.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-10-йод-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



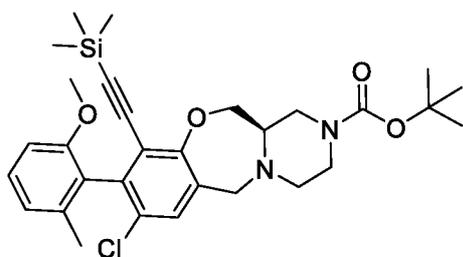
Ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,183 мл, 5,10 ммоль) добавляли к (12*aR*)-9-бром-8-хлор-10-йод-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепину (1,13 г, 2,55 ммоль) и триэтиламину (1,065 мл, 7,64 ммоль) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% THF в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-10-йод-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,75 г, 54%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,26 - 2,35 (1H, m), 2,62 - 2,66 (1H, m), 2,75 - 2,80 (1H, m), 3,08 - 3,17 (1H, m), 3,45 - 3,62 (4H, m), 3,66 - 3,74 (1H, m), 3,74 - 3,82 (1H, m), 4,19 - 4,33 (1H, m), 7,63 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 543.

***Трет*-бутил(12*aR*)-9-бром-8-хлор-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



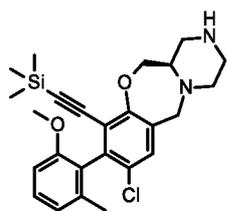
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (149 мг, 0,13 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (700 мг, 1,29 ммоль), этинилтриметилсилану (632 мг, 6,44 ммоль), йодиду меди (I) (245 мг, 1,29 ммоль) и триэтиламину (0,718 мл, 5,15 ммоль) в толуоле (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 80% THF в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (560 мг, 85%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,25 (9H, s), 1,39 (9H, s), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,64 - 2,71 (1H, m), 2,71 - 2,75 (2H, m), 2,84 - 2,88 (1H, m), 3,05 - 3,16 (2H, m), 3,59 - 3,68 (1H, m), 3,68 - 3,74 (1H, m), 3,70 - 3,81 (1H, m), 4,26 - 4,35 (1H, m), 7,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 513.

***Трет*-бутил(12a*R*)-8-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



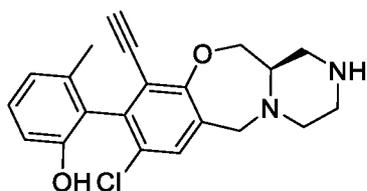
RuPhos-Pd-G3 (81 мг, 0,10 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (500 мг, 0,97 ммоль), RuPhos (45,4 мг, 0,1 ммоль), (2-метокси-6-метилфенил)бороновой кислоте (323 мг, 1,95 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (269 мг, 1,95 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) (соотношение 4:1). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 100% THF в петролейном эфире, с получением *трет*-бутил(12a*R*)-8-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (500 мг, 93%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) -0,09 (9H, s), 1,40 (9H, d), 1,86 - 2,01 (3H, m), 2,26 - 2,42 (1H, m), 2,56 - 2,70 (2H, m), 2,70 - 2,88 (2H, m), 2,90 - 3,17 (2H, m), 3,56 - 3,67 (3H, m), 3,63 - 3,73 (2H, m), 3,76 - 3,84 (1H, m), 4,28 - 4,37 (1H, m), 6,83 - 6,95 (2H, m), 7,22 - 7,32 (1H, m), 7,38 - 7,47 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 555.

**(12a*R*)-8-Хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин.1HCl**



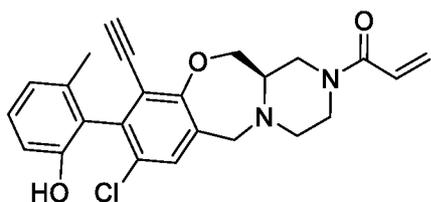
*Трет*-бутил(12*aR*)-8-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (500 мг, 0,9 ммоль) добавляли к 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (12*aR*)-8-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин. 1HCl (440 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) -0,08 (9H, d), 1,87 - 1,96 (3H, m), 3,05 - 3,09 (2H, m), 3,26 - 3,31 (3H, m), 3,59 - 3,71 (4H, m), 3,81 (2H, s), 3,96 - 4,04 (2H, m), 4,30 - 4,35 (1H, m), 4,52 - 4,60 (1H, m), 6,87 - 6,97 (2H, m), 7,24 - 7,33 (1H, m), 7,58 - 7,63 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 455.

**2-[(12*aR*)-8-Хлор-10-этинил-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенол**



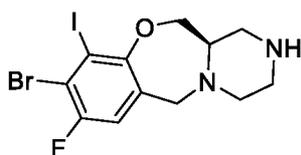
1 М трибромид бора в DCM (7,16 мл, 7,16 ммоль) добавляли к (12*aR*)-8-хлор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепину. 1HCl (440 мг, 0,9 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (25 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством C18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением 2-[(12*aR*)-8-хлор-10-этинил-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенола (200 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,83 - 1,93 (3H, m), 2,29 - 2,41 (4H, m), 2,61 - 2,65 (1H, m), 2,65 - 2,75 (1H, m), 2,75 - 2,79 (1H, m), 2,79 - 2,91 (1H, m), 3,57 - 3,69 (1H, m), 3,68 - 3,79 (1H, m), 3,96 (1H, s), 4,21 - 4,30 (1H, m), 6,65 - 6,75 (2H, m), 7,02 - 7,10 (1H, m), 7,42 - 7,47 (1H, m), 9,16 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 369.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12*aR*)-8-хлор-10-этинил-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 62, и поворотный изомер 2, пример 63



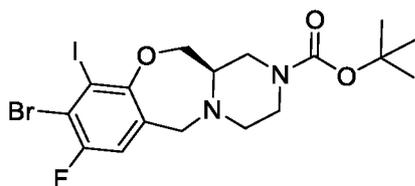
Акрилоилхлорид (46,6 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (0,176 мл, 1,01 ммоль) добавляли к 2-[(12aR)-8-хлор-10-этинил-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-метилфенолу (186 мг, 0,5 ммоль) в DMF (3 мл) при -20°C. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали при к. т. и фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Xselect CSH OBD, колонка 30\*150 мм, 5 мкм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-8-хлор-10-этинил-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (14 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,90 (3H, s), 2,35 - 2,42 (1H, m), 2,68 - 2,73 (1H, m), 2,80 - 2,88 (2H, m), 3,02 - 3,12 (1H, m), 3,57 - 3,78 (2H, m), 3,78 - 3,94 (2H, m), 3,94 - 4,13 (2H, m), 4,29 - 4,42 (1H, m), 5,66 - 5,74 (1H, m), 6,08 - 6,18 (1H, m), 6,67 - 6,74 (H, m), 6,76 - 6,89 (1H, m), 7,06 (1H, t), 7,46 (1H, s), 9,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 423. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-8-хлор-10-этинил-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (27 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,90 (3H, s), 2,35 - 2,42 (1H, m), 2,68 - 2,73 (1H, m), 2,80 - 2,88 (2H, m), 3,02 - 3,12 (1H, m), 3,57 - 3,78 (2H, m), 3,78 - 3,94 (2H, m), 3,94 - 4,13 (2H, m), 4,29 - 4,42 (1H, m), 5,66 - 5,74 (1H, m), 6,08 - 6,18 (1H, m), 6,67 - 6,91 (3H, m), 7,06 (1H, t), 7,46 (1H, s), 9,14 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 423.

**(12aR)-9-Бром-8-фтор-10-йод-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин**



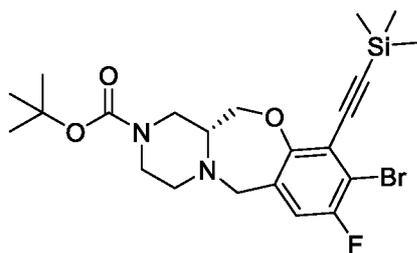
N-Йодсукцинимид (3,36 г, 14,95 ммоль) добавляли к *трет*-бутил(12aR)-9-бром-8-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (1,5 г, 3,74 ммоль) в концентрированной серной кислоте (15 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл). Водный раствор нейтрализовывали с помощью 2 М NaOH и экстрагировали с помощью DCM (150 мл x 2). Органический слой высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали с получением (12aR)-9-бром-8-фтор-10-йод-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепина (1,5 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,65 - 2,78 (1H, m), 2,84 - 3,06 (3H, m), 3,11 - 3,29 (3H, m), 3,53 - 3,63 (1H, m), 3,65 - 3,86 (2H, m), 4,20 - 4,41 (1H, m), 7,43 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 427.

***Трет*-бутил(12aR)-9-бром-8-фтор-10-йод-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



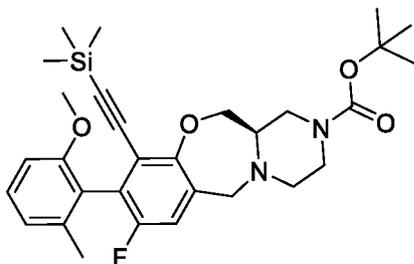
Ди-*tert*-бутилдикарбонат (0,87 мл, 3,75 ммоль) добавляли к (12a*R*)-9-бром-8-фтор-10-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепину (800 мг, 1,87 ммоль) и триэтиламину (0,783 мл, 5,62 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% THF в петролейном эфире, с получением *tert*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-10-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (780 мг, 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,25 - 2,35 (1H, m), 2,60 - 2,68 (1H, m), 2,75 - 2,82 (2H, m), 3,08 - 3,19 (1H, m), 3,45 - 3,61 (3H, m), 3,63 - 3,74 (1H, m), 3,76 - 3,84 (1H, m), 4,23 - 4,36 (1H, m), 7,41 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 527.

***Трет*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



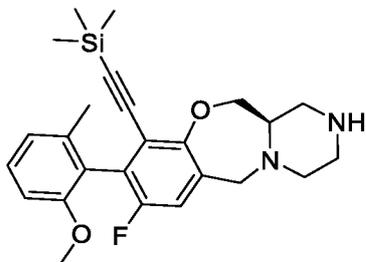
Тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (123 мг, 0,11 ммоль) и йодид меди (I) (202 мг, 1,06 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-10-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (560 мг, 1,06 ммоль), этинилтриметилсилану (417 мг, 4,25 ммоль) и триэтиламину (0,592 мл, 4,25 ммоль) в толуоле (15 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% THF в петролейном эфире, с получением *tert*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (400 мг, 76%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,26 (9H, s), 1,39 (9H, s), 2,28 - 2,36 (1H, m), 2,65 - 2,73 (3H, m), 3,05 - 3,18 (1H, m), 3,48 - 3,73 (5H, m), 4,23 - 4,35 (1H, m), 7,26 - 7,49 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 497.

***Трет*-бутил(12a*R*)-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



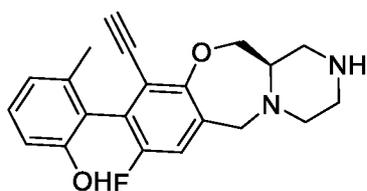
RuPhos-Pd-G3 (67,2 мг, 0,08 ммоль) добавляли к *tert*-бутил(12a*R*)-9-бром-8-фтор-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (400 мг, 0,8 ммоль), (2-метокси-6-метилфенил)бороновой кислоте (267 мг, 1,61 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (222 мг, 1,61 ммоль) и RuPhos (37,5 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) (соотношение 5:1). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% THF в петролейном эфире, с получением *tert*-бутил(12a*R*)-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (400 мг, 92%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) -0,07 (9H, s), 1,40 (9H, d), 1,91 - 2,04 (3H, m), 2,27 - 3,35 (1H, m), 2,61 - 2,85 (3H, m), 2,98 - 3,08 (1H, m), 3,55 - 3,64 (3H, m), 3,63 - 3,66 (4H, m), 3,72 - 3,84 (1H, m), 4,25 - 4,35 (1H, m), 6,77 - 7,04 (2H, m), 7,14 - 7,32 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 539.

**(12a*R*)-8-Фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин.1HCl**



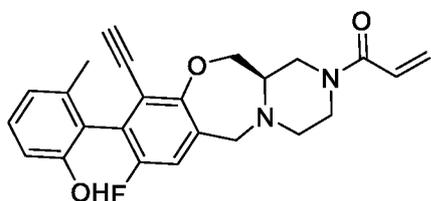
*Терт*-бутил(12a*R*)-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (400 мг, 0,74 ммоль) добавляли к 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением (12a*R*)-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина.1HCl (350 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) -0,05 (9H, s), 1,87 - 2,05 (5H, m), 3,03 - 3,07 (2H, m), 3,25 - 3,29 (3H, m), 3,58 - 3,75 (5H, m), 3,94 - 3,99 (1H, m), 4,49 - 4,57 (1H, m), 6,87 - 6,97 (3H, m), 7,34 - 7,40 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 439.

**2-{(12a*R*)-8-Фтор-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}-3-метилфенол**



Добавляли 1 М трибромид бора в DCM (4,72 мл, 4,72 ммоль) с получением (12a*R*)-8-фтор-9-(2-метокси-6-метилфенил)-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина. HCl (350 мг, 0,59 ммоль) в DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (25 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством С18-флэш-хроматографии, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% NH<sub>4</sub>OH), с получением 2-{(12a*R*)-8-фтор-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}-3-метилфенола (125 мг, 60%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,94 (3H, d), 2,24 - 2,36 (4H, m), 2,57 - 2,68 (1H, m), 2,72 - 2,85 (3H, m), 3,52 - 3,61 (1H, m), 3,65 - 3,77 (1H, m), 3,98 (1H, d), 4,16 - 4,25 (1H, m), 6,65 - 6,75 (2H, m), 7,03 - 7,11 (1H, m), 7,19 (1H, d), 9,21 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 353.

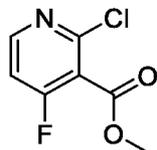
**Поворотный изомер 1 1-[(12a*R*)-10-этинил-8-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 64, и поворотный изомер 2, пример 65**



Акрилоилхлорид (31 мг, 0,34 ммоль) и DIPEA (0,116 мл, 0,66 ммоль) добавляли к 2-{(12a*R*)-8-фтор-10-[(триметилсилил)этинил]-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}-3-метилфенолу (117 мг, 0,33 ммоль) в DMF (1,5 мл) при -20°C. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Sunfire prep C18, колонка 30\*150 мм, 5 мкм), элюировали водой (0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с получением поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-10-этинил-8-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (29 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,96 (3H, s), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,69 - 2,75 (1H, m), 2,79 - 2,86 (2H, m), 3,04 - 3,12 (1H, m), 3,54 - 3,64 (1H, m), 3,64 - 3,72 (1H, m), 3,77 - 3,91 (2H, m), 3,89 - 4,10 (2H, m), 4,27 - 4,40 (1H, m), 5,65 - 5,72 (1H, m), 6,08 - 6,17 (1H, m), 6,68 - 6,75 (2H, m), 6,76 - 6,87 (1H, m), 7,07 (1H, t), 7,21 (1H, d), 9,23 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 407. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-10-этинил-8-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-

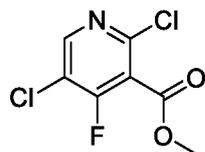
2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (34 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,96 (3H, s), 2,35 - 2,40 (1H, m), 2,69 - 2,75 (1H, m), 2,79 - 2,86 (2H, m), 3,04 - 3,12 (1H, m), 3,51 - 3,72 (2H, m), 3,77 - 3,91 (2H, m), 3,89 - 4,10 (2H, m), 4,27 - 4,40 (1H, m), 5,65 - 5,72 (1H, m), 6,08 - 6,17 (1H, m), 6,68 - 6,90 (3H, m), 7,07 (1H, t), 7,21 (1H, d), 9,23 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 407.

#### Метил-2-хлор-4-фторпиридин-3-карбоксилат



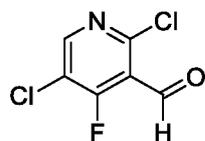
Смесь 2-хлор-4-фторпиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 56,97 ммоль) и карбоната калия (11,81 г, 85,45 ммоль) в DMF (100 мл) обрабатывали йодметаном (4,26 мл, 68,36 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разделяли между EtOAc и водой, затем органические соединения промывали водой, затем солевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением темно-коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане, с получением метил-2-хлор-4-фторпиридин-3-карбоксилата (7,9 г, 73%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,00 (3H, s), 7,09 (1H, dd), 8,44 (1H, dd).

#### Метил-2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-карбоксилат



Метил-2-хлор-4-фторпиридин-3-карбоксилат (7,9 г, 41,67 ммоль) растворяли в THF (100 мл), смесь охлаждали при t, составляющей -45°C, и по каплям добавляли дихлорид литий-магний-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ида (1 М раствор, 45,8 мл, 45,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин при -45°C, затем по каплям добавляли раствор перхлорэтана (12,33 г, 52,09 ммоль) в THF (10 мл) и смесь перемешивали при -45°C в течение 1,5 ч. Смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора хлорида аммония, затем разделяли между EtOAc и водой. Органические соединения промывали солевым раствором, затем высушивали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением метил-2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-карбоксилата (6,33 г, 68%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 4,01 (3H, s), 8,46 (1H, d).

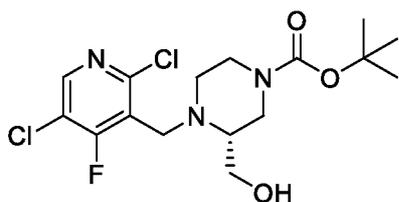
#### 2,5-Дихлор-4-фторпиридин-3-карбальдегид



Метил-2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-карбоксилат (6,1 г, 27,23 ммоль) растворяли в DCM (100 мл) и смесь охлаждали до -78°C. Гидрид диизобутилалюминия (1 М в толуоле, 28,6 мл, 28,59 ммоль)

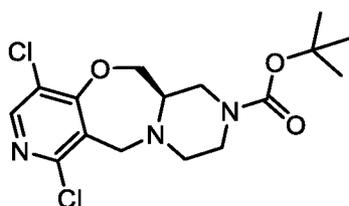
добавляли по каплям в течение приблизительно 20 мин, поддерживая температуру более  $-70^{\circ}\text{C}$ , затем смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь гасили посредством добавления по каплям 1 М НСl (40 мл), затем смеси обеспечивали нагревание до к. т. и перемешивали в течение 20 мин. Смесь разбавляли с помощью DCM (300 мл) и воды (300 мл), затем отделяли органические слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (150 мл), затем объединенные органические слои высушивали и выпаривали с получением 2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-карбальдегида (5,1 г, 97%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 8,57 (1H, d), 10,37 (1H, d).

***Трет-бутил(3R)-4-[(2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-ил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат***



2,5-Дихлор-4-фторпиридин-3-карбальдегид (5,1 г, 26,29 ммоль) растворяли в DCM (112 мл) и уксусной кислоте (0,158 г, 2,63 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутил(*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (6,82 г, 31,55 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли триацетоксигидроборат натрия (8,36 г, 39,44 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли большее количество триацетоксигидробората натрия (2,79 г, 13,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Добавляли порциями насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл) и смесь перемешивали до прекращения вспенивания. Смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл), затем органические слои отделяли, высушивали и выпаривали, затем очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(3*R*)-4-[(2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-ил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (5,7 г, 55%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,46 (9H, s), 2,38 (2H, s), 2,59 – 2,84 (2H, m), 3,29 (1H, s), 3,38 – 3,64 (3H, m), 3,64 – 3,75 (2H, m), 3,85 (1H, ddd), 4,03 – 4,19 (1H, m), 8,36 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 394.

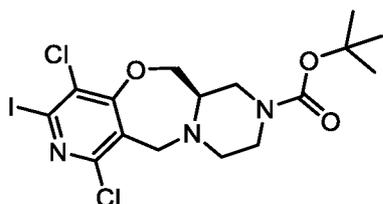
***Трет-бутил(6aR)-1,4-дихлор-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилат***



*Трет*-бутил(3*R*)-4-[(2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-ил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (5,7 г, 14,46 ммоль) растворяли в THF (250 мл) и смесь охлаждали до  $20^{\circ}\text{C}$  и одной порцией добавляли 2-(*трет*-бутилимино)-*N,N*-диэтил-1,3-диметил-1,3,2λ<sup>5</sup>-диазафосфинан-2-амин (4,59 мл, 15,9 ммоль). Смесь перемешивали при  $20^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь выпаривали, затем

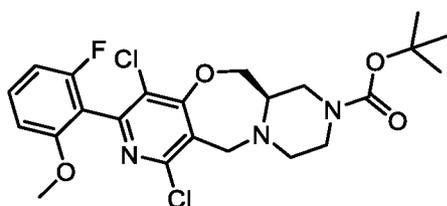
разделяли между EtOAc и водой. Органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем соевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением *трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (5,5 г, более 100%) в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (9H, s), 2,59 (1H, td), 2,69 – 2,79 (1H, m), 2,79 – 2,92 (1H, m), 2,93 – 3,09 (1H, m), 3,09 – 3,23 (1H, m), 3,87 (3H, dd), 4,03 (1H, dd), 4,08 – 4,18 (1H, m), 4,38 (1H, dd), 8,20 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 375.

***Трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-3-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (5 г, 13,36 ммоль) в сухом THF (50 мл) охлаждали до -45°C и по каплям добавляли дихлорид литий-магниевый-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ида (20,04 мл, 20,04 ммоль). Смесь перемешивали при -45°C в течение 20 мин, затем одной порцией добавляли йод (5,09 г, 20,04 ммоль). Смесь перемешивали при -45°C в течение 15 мин, затем смеси обеспечивали нагревание до 0°C, затем гасили посредством добавления по каплям насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл). Смесь разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали в EtOAc (100 мл). Органические соединения промывали раствором тиосульфата натрия, затем соевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-3-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (4,7 г, 70%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,46 (9H, d), 2,48 – 2,7 (1H, m), 2,7 – 2,9 (2H, m), 3,01 (1H, s), 3,15 (1H, t), 3,73 – 3,9 (3H, m), 3,95 – 4,17 (2H, m), 4,38 (1H, dt). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 500.

***Трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**

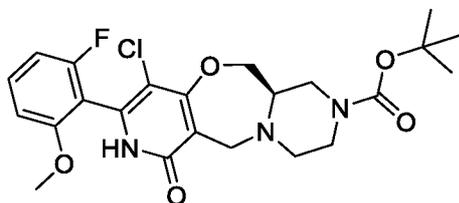


*Трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-3-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиаридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (2,5 г, 5 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновую кислоту (1,104 г, 6,5 ммоль), RuPhos (0,233 г, 0,5 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,418 г, 0,5 ммоль) и 2 М водный раствор карбоната натрия (5 мл, 10 ммоль) перемешивали в диоксане (30 мл) и смесь дегазировали

посредством барботирования азотом. Смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч, затем разделяли между EtOAc и водой, затем органические слои промывали солевым раствором, затем высушивали и выпаривали с получением коричневого масла. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (1,83 г, 74%) в виде желтого масла. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (9*H*, d), 2,62 (1*H*, tdd), 2,75 (1*H*, ddd), 2,83 – 3,07 (2*H*, m), 3,06 – 3,25 (1*H*, m), 3,77 (3*H*, s), 3,8 – 4,04 (3*H*, m), 4 – 4,27 (2*H*, m), 4,43 (1*H*, dd), 6,72 – 6,82 (2*H*, m), 7,34 (1*H*, dd).

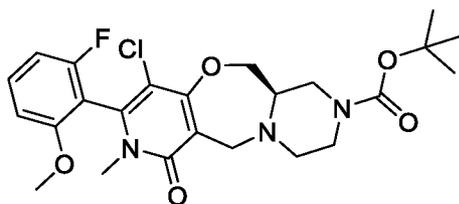
Масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 498.

***Трет*-бутил(6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(6*R*)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (1 г, 2,01 ммоль) растворяли в смеси диоксан (10 мл)/вода (2 мл) и добавляли карбонат цезия (1,961 г, 6,02 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутил-Brettphos Pd G3 (0,171 г, 0,20 ммоль) и смесь дегазировали. Смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc и водой, затем органические слои высушивали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил(6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,22 г, 23%) в виде коричневого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (9*H*, s), 2,58 (2*H*, dd), 2,8 – 3,21 (3*H*, m), 3,59 (1*H*, d), 3,81 (3*H*, d), 3,95 (2*H*, s), 4,08 (2*H*, dd), 4,44 (1*H*, dd), 6,71 – 6,85 (2*H*, m), 7,35 – 7,47 (1*H*, m), 9,24 (1*H*, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 480.

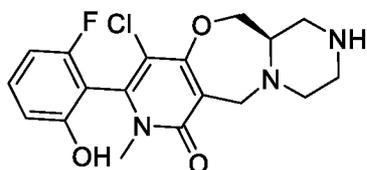
***Трет*-бутил(6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-метил-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*Трет*-бутил(6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,22 г, 0,46 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и добавляли гидрид натрия (0,028 г, 0,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин,

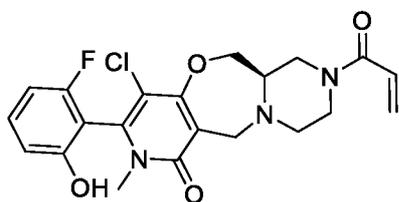
затем добавляли йодметан (0,057 мл, 0,92 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь гасили посредством добавления воды, затем разделяли между водой и EtOAc. Водный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (x 2), затем объединенные органические экстракты высушивали и выпаривали с получением коричневого масла. Данное вещество очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, градиент элюирования от 0 до 8% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил(6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-метил-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,15 г, 66%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (9H, s), 2,59 (2H, dd), 2,86 – 3,17 (3H, m), 3,26 (3H, d), 3,66 (1H, dd), 3,81 (3H, d), 3,84 – 4,01 (2H, m), 4,06 (1H, ddd), 4,15 – 4,28 (1H, m), 4,42 (1H, dd), 6,73 – 6,89 (2H, m), 7,38 – 7,52 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 494.

**Поворотный изомер 1 и поворотный изомер 2 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она**



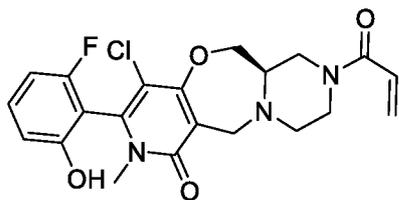
*Трет*-бутил(6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-метил-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,15 г, 0,3 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и добавляли трибромид бора (3,04 мл, 3,04 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч, затем нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане, затем гасили посредством добавления по каплям метанола, затем смесь очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением светло-коричневого масла. Данный материал очищали посредством препаративной LCMS (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она (0,035 г, 27%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 380. Далее получали поворотный изомер 2 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она (0,032 г, 25%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,75 – 2,92 (2H, m), 3 – 3,32 (6H, m), 3,35 (3H, s), 3,85 – 4,13 (2H, m), 4,23 (1H, d), 4,58 (1H, dd), 6,70 (1H, t), 6,94 (1H, d), 7,34 (1H, td). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 380.

**Поворотный изомер 1 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она, пример 66**



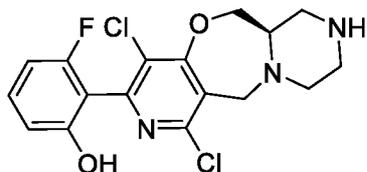
Поворотный изомер 1 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она (0,035 г, 0,07 ммоль) растворяли в DCM (1 мл)/*i*-PrOH (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,15 ммоль) с последующим добавлением акрилоилхлорида (6,59 мкл, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. Добавляли дополнительную часть акрилоилхлорида (6,59 мкл, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (2 мл), затем смесь перемешивали в течение 10 мин., затем выпаривали с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной LCMS (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали поворотный изомер 1 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она (7 мг, 22%) в виде бесцветной сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,45 – 2,67 (2H, m), 2,96 (2H, dd), 3,33 (3H, s), 3,35 – 3,5 (1H, m), 3,64 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,02 – 4,2 (2H, m), 4,37 (2H, dd), 5,77 (1H, d), 6,35 (1H, d), 6,57 (1H, dd), 6,74 (1H, t), 6,91 (1H, d), 7,29 – 7,39 (1H, m), 8,27 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 434.

**Поворотный изомер 2 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она, пример 67**



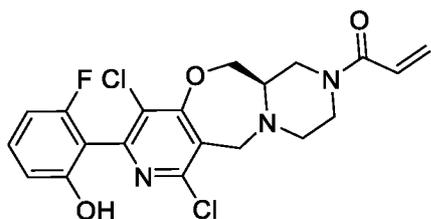
Поворотный изомер 2 (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она (0,035 г, 0,09 ммоль) растворяли в DCM (1 мл)/*i*-PrOH (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,025 мл, 0,18 ммоль) с последующим добавлением акрилоилхлорида (8,19 мкл, 0,10 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. Добавляли дополнительную часть акрилоилхлорида (8,19 мкл, 0,10 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (2 мл), затем смесь перемешивали в течение 10 мин., затем выпаривали с получением бесцветного масла. Данный материал очищали посредством препаративной LCMS (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 0,1% AcOH) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали (6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-он (0,015 г, 38%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,49 – 2,76 (2H, m), 2,87 – 3,02 (2H, m), 3,32 (4H, s), 3,59 – 3,96 (2H, m), 4,07 (1H, d), 4,16 (1H, d), 4,42 (2H, d), 5,73 (1H, d), 6,29 (1H, d), 6,54 (1H, dd), 6,73 (1H, t), 6,88 (1H, d), 7,32 (1H, td). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 434.

**2-[(6aR)-1,4-Дихлор-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]-3-фторфенол**



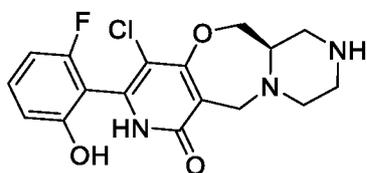
*трет*-Бутил-(6aR)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилат (0,1 г, 0,2 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли трехбромистый бор (2,007 мл, 2,01 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане, затем гасили с помощью добавления по каплям метанола и очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением 2-[(6aR)-1,4-дихлор-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]-3-фторфенола (0,045 г, 58,4%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 384.

**1-[(6aR)-1,4-Дихлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 68**



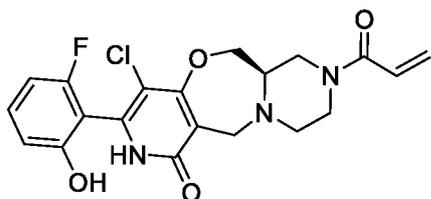
2-[(6aR)-1,4-Дихлор-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]-3-фторфенол (0,042 г, 0,11 ммоль) растворяли в DCM (1 мл)/*i*-PrOH (1 мл), и добавляли триэтиламин (0,022 г, 0,22 ммоль) с последующим добавлением акрилоилхлорида (0,012 г, 0,13 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали, затем очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали 1-[(6aR)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-он (0,018 г, 38%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,56 (1H, s), 2,62 – 2,74 (1H, m), 2,78 – 3,05 (2H, m), 3,17 (1H, s), 3,89 – 4,21 (3H, m), 4,29 (2H, s), 4,66 (1H, s), 5,71 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,67 – 6,91 (3H, m), 7,24 – 7,35 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 438.

**(6aR)-4-Хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,6,6a,7,8,9,10,12-октагидро-1H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-он**



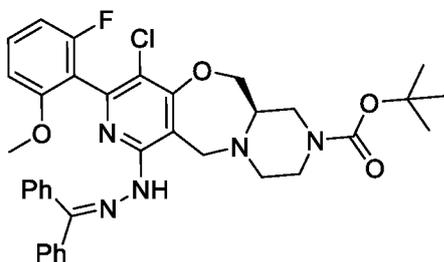
*трет*-Бутил-(6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-оксо-2,6*a*,7,9,10,12-гексагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,1 г, 0,21 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли трехбромистый бор (2,08 мл, 2,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч., гасили с помощью MeOH и очищали посредством SCX (1 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением (6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она (0,075 г, 98%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 366.

**(6*R*)-4-Хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-он, пример 69**



(6*R*)-4-Хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-он (0,080 г, 0,22 ммоль) растворяли в DCM (1 мл)/*i*-PrOH (1 мл), и добавляли триэтиламин (0,044 г, 0,44 ммоль) с последующим добавлением акрилоилхлорида (0,024 г, 0,26 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали, затем очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали (6*R*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-(проп-2-еноил)-2,6,6*a*,7,8,9,10,12-октагидро-1*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-он (0,02 г, 22%) в виде белого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,55 (2*H*, d), 2,89 (2*H*, s), 3,35 (1*H*, s), 3,49 (1*H*, d), 3,99 (3*H*, s), 4,39 (2*H*, s), 5,72 (1*H*, d), 6,28 (1*H*, d), 6,44 – 6,58 (1*H*, m), 6,63 (1*H*, t), 6,79 (1*H*, d), 7,21 (1*H*, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 420.

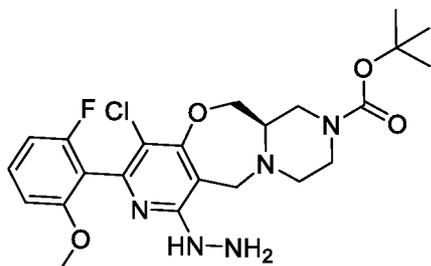
*трет*-Бутил-(6*R*)-4-хлор-1-[2-(дифенилметилен)гидразинил]-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат



*трет*-Бутил-(6*R*)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,55 г, 1,1 ммоль), 2-метилпропан-2-олат калия (0,186 г, 1,66 ммоль) и Xphos Pd G3 (0,093 г, 0,11 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и смесь дегазировали. Добавляли (дифенилметилен)гидразин (0,26 г, 1,32 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь разделяли между EtOAc и водой, затем органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали и выпаривали с

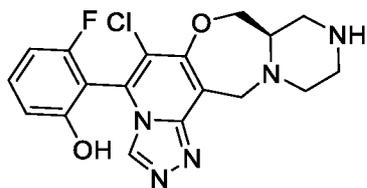
получением темно-коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-4-хлор-1-[2-(дифенилметилен)гидразинил]-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,36 г, 50%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,49 (9H, s), 2,44 – 2,6 (1H, m), 2,68 (1H, s), 2,92 (2H, d), 3,11 (1H, s), 3,74 (3H, d), 3,83 – 4,18 (4H, m), 4,36 (1H, dd), 4,55 (1H, dd), 6,67 – 6,78 (2H, m), 7,31 (6H, ddq), 7,4 – 7,48 (1H, m), 7,47 – 7,57 (4H, m), 7,96 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 658.

***трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-гидразинил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-1-[2-(дифенилметилен)гидразинил]-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,3 г, 0,46 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 2 М HCl (5 мл, 10 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-гидразинил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,22 г, 98%) в виде бесцветного масла. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 494.

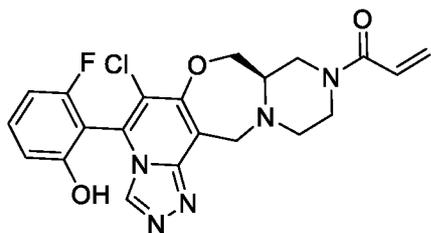
**Поворотный изомер 1 и поворотный изомер 2 2-[(8*aR*)-6-хлор-8,8*a*,9,10,11,12-гексагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-5-ил]-3-фторфенола**



*трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-1-гидразинил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,22 г, 0,45 ммоль) растворяли в триметоксиметане (3 мл, 27,42 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали с получением коричневого масла. Данное вещество растворяли в DCM (5 мл) и добавляли трехбромистый бор (4,45 мл, 4,45 ммоль) и смесь, которую затем нагревали до 40°C в течение 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили с помощью MeOH (10 мл) и очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением коричневого масла. Данный материал очищали посредством препаративной LCMS (колонка Waters XSelect CSH

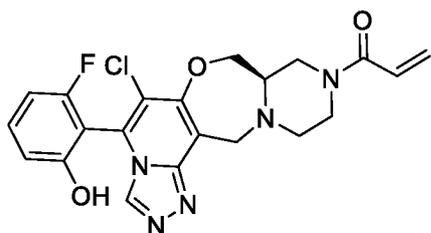
C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN в качестве элюентов, с получением поворотного изомера 1 указанного в заголовке соединения с примесями. Данный материал очищали посредством SCX (1 М NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением поворотного изомера 1 2-[(8a*R*)-6-хлор-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-5-ил]-3-фторфенола (0,039 г, 22%) в виде бесцветной пленки. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD, 30°C) 2,47 – 2,75 (3H, m), 2,81 – 3,12 (4H, m), 3,74 – 4,15 (2H, m), 4,41 – 4,5 (1H, m), 4,54 (1H, dd), 6,57 – 6,88 (2H, m), 7,46 (1H, d), 8,44 – 8,6 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 390. С помощью дополнительного элюирования посредством препаративной LCMS получали поворотный изомер 2 2-[(8a*R*)-6-хлор-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-5-ил]-3-фторфенола (0,032 г, 18%). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD, 30°C) 2,57 – 2,72 (2H, m), 2,78 – 3,15 (5H, m), 3,9 – 4,11 (2H, m), 4,39 – 4,62 (2H, m), 6,7 – 6,92 (2H, m), 7,47 (1H, td), 8,53 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 390.

**Поворотный изомер 1 1-[(8a*R*)-6-хлор-5-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8a,9,11,12-тетрагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-10(8*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 70**



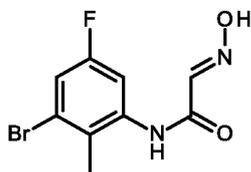
Поворотный изомер 1 2-[(8a*R*)-6-хлор-8,8a,9,10,11,12-гексагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-5-ил]-3-фторфенола (0,039 г, 0,1 ммоль) растворяли в DCM (0,5 мл)/*i*-PrOH (0,5 мл) и добавляли триэтиламин (0,027 мл, 0,2 ммоль), после чего добавляли хлорид акрилоила (9,7 мкл, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь выпаривали, затем очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 0,1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали 1-[(8a*R*)-6-хлор-5-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8a,9,11,12-тетрагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-10(8*H*)-ил]проп-2-ен-1-он (0,012 г, 27%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,54 – 2,63 (1H, m), 2,77 (1H, s), 2,82 – 3,2 (3H, m), 3,87 – 4,33 (4H, m), 4,41 (1H, s), 4,62 (1H, s), 5,72 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,77 (3H, d), 7,41 (1H, d), 8,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 444.

**Поворотный изомер 2 1-[(8a*R*)-6-хлор-5-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8a,9,11,12-тетрагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-10(8*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 71**



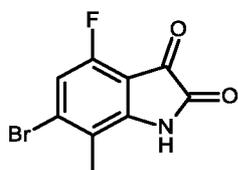
Поворотный изомер 2 2-[(8*aR*)-6-хлор-8,8*a*,9,10,11,12-гексагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-5-ил]-3-фторфенола (0,028 г, 0,07 ммоль) растворяли в DCM (0,5 мл)/*i*-PrOH (0,5 мл) и добавляли триэтиламин (0,015 г, 0,14 ммоль) с последующим добавлением акрилоилхлорида (7,8 мг, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь выпаривали, затем очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением воды (содержащей 0,1% NH<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов. В результате получали 1-[(8*aR*)-6-хлор-5-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8*a*,9,11,12-тетрагидро-14*H*-пиразино[2,1-*c*][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-10(8*H*)-ил]проп-2-ен-1-он (0,013 г, 41%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,55 (1H, d), 2,77 (1H, s), 2,83 – 3,22 (3H, m), 3,91 – 4,21 (3H, m), 4,26 (1H, s), 4,40 (1H, s), 4,64 (1H, s), 5,72 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,85 (3H, d), 7,45 (1H, q), 8,62 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 444.

#### (2*E*)-*N*-(3-Бром-5-фтор-2-метилфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид



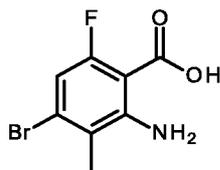
Сульфат натрия (5,57 г, 39,21 ммоль), гидрохлорид гидроксиламина (1,19 г, 17,15 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтан-1,1-диол (1,21 г, 7,35 ммоль) растворяли в воде (25 мл). Добавляли раствор 3-бром-5-фтор-2-метиланилина (1,0 г, 4,90 ммоль) в воде (2 мл), EtOH (3,5 мл) и конц. HCl (0,85 мл) и нагревали в течение ночи при 60°C. Реакцию охлаждали до 25°C с образованием осадка. Осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью избытка воды, затем высушивали под вакуумом с получением (2*E*)-*N*-(3-бром-5-фтор-2-метилфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамида (1,08 г, 80%) в виде светло-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,23 (3H, s), 7,34 – 7,53 (2H, m), 7,68 (1H, s), 9,79 (1H, s), 12,28 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 274,8.

#### 6-Бром-4-фтор-7-метил-1*H*-индол-2,3-дион



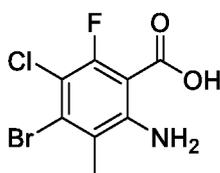
(2E)-N-(3-Бром-5-фтор-2-метилфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (36,9 г, 107,32 ммоль) добавляли порциями к серной кислоте (270 мл) при 60°C. Реакционную смесь затем нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и медленно добавляли к ледяной воде. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 6-бром-4-фтор-7-метил-1H-индол-2,3-диона (25 г, 90 %) в виде красного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,21 (3H, s), 7,30 (1H, d), 11,43 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 257,9.

#### 2-Амино-4-бром-6-фтор-3-метилбензойная кислота

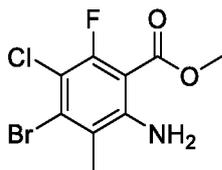


Перекись водорода (30% в H<sub>2</sub>O) (45 мл, 440,81 ммоль) добавляли по каплям к 6-бром-4-фтор-7-метил-1H-индол-2,3-диону (25 г, 88,16 ммоль) в гидроксиде натрия (2 М в H<sub>2</sub>O) (397 мл, 793,46 ммоль) при 25°C и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Избыток перекиси водорода гасили путем медленного добавления в водный раствор сульфита натрия и смесь нейтрализовали до pH7. Коричневый осадок собирали фильтрацией и отбрасывали. Оставшийся раствор медленно подкисляли до pH4 с помощью конц. HCl. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM (300 мл) и высушивали с применением картриджа для фазового разделения. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-амино-4-бром-6-фтор-3-метилбензойной кислоты (21,71 г, 99 %) в виде кремового твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,17 (3H, s), 6,66 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 247,8.

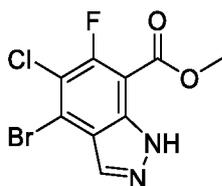
#### 2-Амино-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилбензойная кислота



N-Хлорсукцинимид (13,1 г, 98,10 ммоль) добавляли к 2-амино-4-бром-6-фтор-3-метилбензойной кислоте (22,12 г, 89,18 ммоль) в DMF (250 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли водой (500 мл). Полученное твердое вещество экстрагировали с помощью EtOAc (1000 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали водой (4 x 500 мл), солевым раствором (200 мл) и высушивали путем пропускания через картридж для фазового разделения. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2-амино-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилбензойной кислоты (25 г, 99%) в виде коричневого твердого вещества. *масса/заряд*: ES- [M+H]+ = 281.

**Метил-2-амино-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилбензоат**

2-Амино-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилбензойную кислоту (21,62 г, 76,53 ммоль) растворяли в MeOH (214 мл) до медленного добавления серной кислоты (40,8 мл, 765,33 ммоль) и раствор нагревали до 80°C в течение 16 ч. и затем охлаждали до комнатной температуры. MeOH удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли избытком льда и DCM (500 мл). Органический слой высушивали над картриджом для фазового разделения и концентрировали при пониженном давлении с получением красного масла. Данный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением метил-2-амино-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилбензоата (11,58 г, 51%) в виде красного масла, которое застывало при отстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 2,33 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,91 (2H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]<sup>-</sup> = 293,8.

**Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1H-индазол-7-карбоксилат**

К перемешиваемому раствору метил-2-амино-4-бром-5-хлор-6-фтор-3-метилбензоата (5,08 г, 17,13 ммоль) в хлороформе (120 мл) добавляли ацетат калия (1,84 г, 18,85 ммоль) при 25°C. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли уксусный ангидрид (3,23 мл, 34,26 ммоль), и перемешивали при 25°C в течение 20 мин. Добавляли 18-краун-6 (0,81 г, 3,08 ммоль) и изопентилнитрит (5,06 мл, 37,69 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 2 ч. и затем возвращали к 25°C. Добавляли воду (100 мл) и органический слой высушивали с применением картриджа для фазового разделения. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением красного твердого вещества, которое разбавляли с помощью MeOH (200 мл) и конц. HCl (29,4 мл, 342,64 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Растворитель выпаривали, и остаток разбавляли водой (200 мл), и экстрагировали с помощью DCM (400 мл). Органический слой промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) и органические соединения высушивали с применением картриджа для фазового разделения. Твердое вещество на картридже для фазового разделения высушивали под вакуумом с получением метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1H-индазол-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,28 г). Фильтрат растворителя концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество фильтровали под вакуумом с получением дополнительного количества метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1H-индазол-7-карбоксилата (2,43 г) в виде белого твердого вещества. Фильтрат загружали на силикагель и очищали посредством флэш-хроматографии на

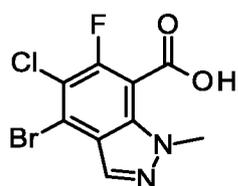
силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане, с получением дополнительного количества метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксилата (0,46 г) в виде белого твердого вещества с получением общего выхода, составляющего 79%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,98 (3H, s), 8,25 (1H, d), 13,75 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]<sup>-</sup> = 304,7.

#### Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбоксилат



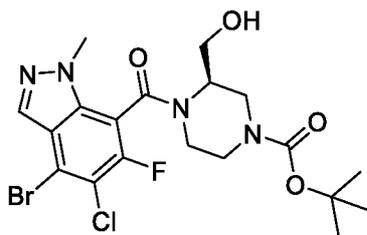
К метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксилату (4,16 г, 13,53 ммоль) в DMF (27 мл) добавляли карбонат цезия (5,28 г, 16,23 ммоль) и йодметан (1,01 мл, 16,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали водой (2 x 250 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над картриджом для фазового разделения и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Данный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбоксилата (2,69 г, 62%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 4,03 (3H, s), 4,05 (3H, s), 8,00 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 320,7.

#### 4-Бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбоновая кислота



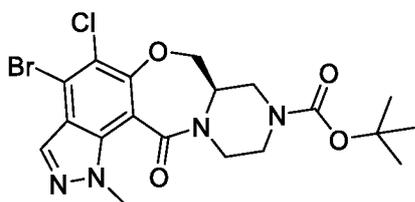
Гидроксид натрия (2 М) (7,42 мл, 14,84 ммоль) добавляли к метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбоксилату (1,59 г, 4,95 ммоль) в THF (15 мл) при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и растворитель удаляли при пониженном давлении. Раствор подкисляли до pH 4 с применением конц. HCl и полученное твердое вещество фильтровали под вакуумом и промывали с помощью избытка воды. Твердое вещество высушивали в течение 16 ч. в вакуумной печи с получением 4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбоновой кислоты (1,5 г, 99%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 4,04 (3H, s), 8,19 (1H, s), 14,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 306,7.

#### *трет*-Бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



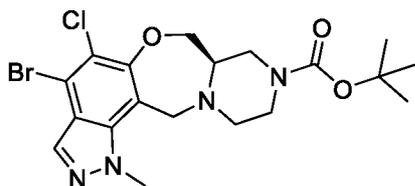
4-Бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбоновую кислоту (1,59 г, 5,17 ммоль), НАТУ (2,35 г, 6,20 ммоль) и DIPEA (2,76 мл, 15,51 ммоль) перемешивали в DMF (25 мл) в течение 30 мин., затем добавляли *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,23 г, 5,69 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали водой (2 x 200 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над картриджом для фазового разделения и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилата (2,12 г, 81%) в виде оранжевой сухой пены. *масса/заряд*: ES+ [M-tBu]<sup>+</sup> = 450,6.

***трет*-Бутил-(7*aR*)-4-бром-5-хлор-1-метил-13-оксо-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7*H*)-карбоксилат**



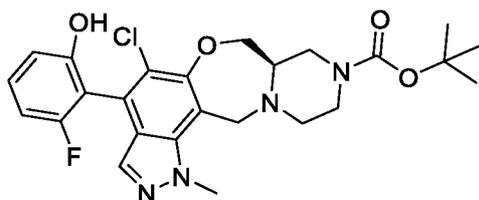
Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (0,184 г, 4,61 ммоль) добавляли за один раз к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (2,12 г, 4,19 ммоль) в DMF (35 мл) при 0°C. Полученный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл). Органический слой разделяли и промывали водой (2 x 400 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали посредством пропускания через картридж для фазового разделения и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного продукта. Данный материал очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил-(7*aR*)-4-бром-5-хлор-1-метил-13-оксо-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7*H*)-карбоксилата (1,5 г, 74%) в виде желтого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 100°C) 1,46 (9*H*, s), 3,32 – 3,4 (1*H*, m), 3,44 – 3,53 (1*H*, m), 3,66 – 3,76 (1*H*, m), 4,01 (3*H*, s), 4,05 – 4,14 (2*H*, m), 4,14 – 4,25 (2*H*, m), 4,26 – 4,34 (1*H*, m), 4,38 (1*H*, dd), 8,05 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 486,06.

***трет*-Бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат**



Раствор комплекса боран-THF (1 М) (23,06 мл, 23,06 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-1-метил-13-оксо-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилата (1,4 г, 2,88 ммоль) в THF (5 мл) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и гасили с помощью *i*-PrOH и NaOH (2 М) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (200 мл), слои разделяли, и органический слой промывали солевым раствором (50 мл). Органические слои высушивали над картриджем для фазового разделения и выпаривали с получением бесцветного масла, которое очищали с помощью флеш-хроматография на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилата (0,73 г, 54%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,44 (1H, td), 2,75 (2H, s), 2,85 – 2,95 (1H, m), 3,03 (1H, s), 3,65 – 3,75 (3H, m), 4,00 (1H, d), 4,22 (3H, s), 4,35 – 4,44 (2H, m), 7,94 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 472,7.

***трет*-Бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат**



Смесь *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилата (630 мг, 1,34 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (250 мг, 1,60 ммоль) и карбоната калия (1107 мг, 8,01 ммоль) в метилтетрагидрофуране (10 мл) и воде (3,33 мл) дегазировали в течение 5 мин. Ruphos Pd G3 (112 мг, 0,13 ммоль) и RuPhos (62,3 мг, 0,13 ммоль) добавляли при 25°C и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (2 x 50 мл), солевым раствором (50 мл) и высушивали над картриджем для фазового разделения. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого масла. Данный материал очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-

гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилата (575 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 502,8.

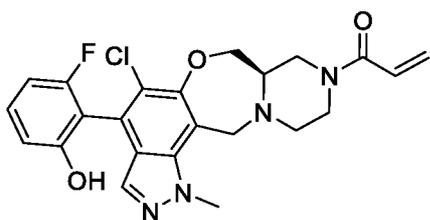
**2-[(7aR)-5-Хлор-1-метил-1,7,7a,8,9,10,11,13-октагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-4-ил]-3-фторфенол**



К *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилату (575 мг, 1,14 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (6 н. в *i*-PrOH) (7,62 мл, 45,73 ммоль) и раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем очищали посредством SCX (1 M NH<sub>3</sub>/MeOH) с получением

2-[(7aR)-5-хлор-1-метил-1,7,7a,8,9,10,11,13-октагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-4-ил]-3-фторфенола (386 мг, 84%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,23 – 2,31 (1H, m), 2,52 – 2,63 (2H, m), 2,68 (1H, d), 2,76 (2H, d), 3,51 – 3,63 (1H, m), 3,63 – 3,82 (1H, m), 3,87 (1H, dd), 4,08 (3H, s), 4,18 – 4,26 (2H, m), 6,64 (1H, td), 6,71 (1H, dd), 7,18 (1H, td), 7,29 (1H, s), 9,77 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 402,8.

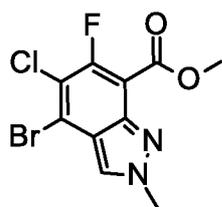
**Поворотный изомер 1, пример 72, и поворотный изомер 2, пример 73, 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она**



К раствору 2-[(7aR)-5-хлор-1-метил-1,7,7a,8,9,10,11,13-октагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-4-ил]-3-фторфенола (386 мг, 0,96 ммоль) и DIPEA (0,217 мл, 1,25 ммоль) в DCM (18 мл) при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,084 мл, 1,05 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (5 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого масла. Масло растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH (1 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтой пленки. Образец растворяли в MeOH (2 мл) и DCM (2 мл), фильтровали, затем промывали с

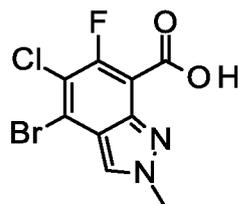
помощью MeOH (1 мл). Раствор очищали с помощью SFC (колонка: Chiralpak IC, 20 x 250 мм, 5 микрон), элюирование с помощью 40% MeOH + 0,1% NH<sub>3</sub>/60% scCO<sub>2</sub>, с получением поворотного изомера 1 1-[(7*aR*)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (107 мг, 24%). 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C) 2,71 – 2,83 (2H, m), 2,94 – 3,09 (2H, m), 3,7 – 3,77 (1H, m), 3,97 (1H, t), 4,07 – 4,17 (2H, m), 4,22 (3H, s), 4,38 – 4,52 (2H, m), 5,71 (1H, t), 6,08 – 6,21 (1H, m), 6,76 (1H, t), 6,8 – 6,89 (2H, m), 7,27 – 7,34 (1H, m), 7,42 (1H, s), 9,89 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 457,0. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(7*aR*)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (80 мг, 18%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,73 – 2,84 (2H, m), 2,96 – 3,09 (2H, m), 3,65 – 3,82 (1H, m), 3,91 – 4,02 (1H, m), 4,06 – 4,14 (1H, m), 4,23 (3H, s), 4,39 – 4,53 (2H, m), 5,67 – 5,76 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,73 – 6,8 (1H, m), 6,82 – 6,91 (2H, m), 7,26 – 7,37 (1H, m), 7,43 (1H, s), 9,90 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 456,9.

#### Метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбоксилат



К метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-1*H*-индазол-7-карбоксилату (4,16 г, 13,5 ммоль) в DMF (27 мл) добавляли карбонат цезия (5,28 г, 16,2 ммоль) и йодметан (1,01 мл, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), промывали водой (2 x 250 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали (картридж для фазового разделения) и выпаривали с получением кремового твердого вещества. С помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, получали метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбоксилат (1,03 г, 24%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 4,04 (3H, s), 4,26 (3H, s), 7,99 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 320,7.

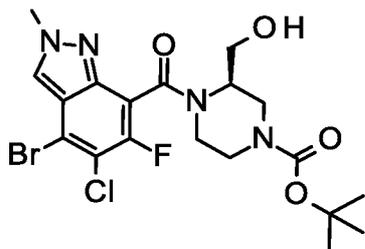
#### 4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбоновая кислота



Гидроксид натрия (2*M*) (3,5 мл, 7 ммоль) добавляли к метил-4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбоксилату (1,03 г, 3,2 ммоль) в THF (10 мл) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч.

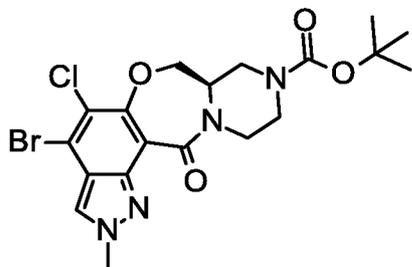
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали под вакуумом и высушивали в вакуумной печи в течение 16 ч. с получением 4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбоновой кислоты (0,813 г, 77%) в виде белого твердого вещества (выделяемого как натриевая соль). 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 4,14 (3*H*, s), 8,37 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 306,7.

***трет*-Бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилат**



4-Бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбоновую кислоту (натриевая соль) (813 мг, 2,64 ммоль), NATU (1203 мг, 3,17 ммоль) и DIPEA (1,41 мл, 7,93 ммоль) перемешивали в DMF (15 мл) в течение 0,5 ч. Затем добавляли *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (629 мг, 2,91 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. и затем разбавляли EtOAc (150 мл). Реакционную смесь затем промывали водой (2 x 100 мл), соевым раствором (50 мл), затем высушивали и выпаривали. С помощью флеш-хроматографии на силикагеле (градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане) получали *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (779 мг, 58%) в виде красного масла, которое застывало при отстаивании. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 100°C) 1,44 (9*H*, s), 3,07 – 3,17 (1*H*, m), 3,36 – 3,55 (2*H*, m), 3,58 – 3,69 (1*H*, m), 3,67 – 3,81 (1*H*, m), 3,82 – 3,95 (1*H*, m), 3,98 – 4,1 (1*H*, m), 4,20 (3*H*, s), 4,37 – 4,48 (1*H*, m), 4,62 (1*H*, s), 8,50 (1*H*, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 504,7.

***трет*-Бутил-(7*aR*)-4-бром-5-хлор-2-метил-13-оксо-2,7*a*,8,10,11,13-гексагидропиперазино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7*H*)-карбоксилат**

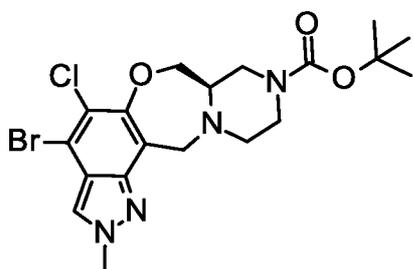


Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (67,8 мг, 1,69 ммоль) добавляли за один раз к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (779 мг, 1,54 ммоль) в DMF (15 мл) при 0°C. Полученный раствор нагревали до 25°C и затем перемешивали в течение 3 часов до разбавления

водой (300 мл) и экстрагирования с помощью EtOAc (500 мл). Органический слой разделяли, промывали водой (2 x 400 мл), затем соевым раствором (50 мл), высушивали и выпаривали. С помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, получали

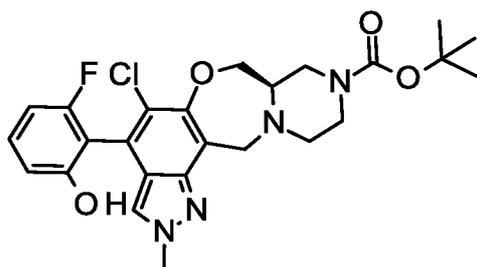
*трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-2-метил-13-оксо-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]-оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат (690 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 3,49 (1H, d), 3,58 – 3,62 (1H, m), 3,62 – 3,7 (2H, m), 3,75 (1H, s), 3,9 – 4,06 (2H, m), 4,17 (3H, s), 4,22 – 4,35 (2H, m), 8,47 – 8,56 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 484,7.

***трет*-Бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат**



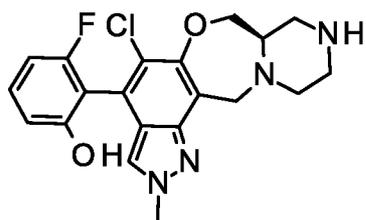
Раствор комплекса боран-THF (1 M) (11,36 мл, 11,36 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-2-метил-13-оксо-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилату (690 мг, 1,42 ммоль) в THF (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученный раствор нагревали при 75°C в течение 16 ч., затем охлаждали до 25°C, гасили с помощью *i*-PrOH (5 мл) и NaOH (2 M, 10 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (200 мл), промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали и выпаривали. С помощью флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане, получали *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4]-[1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат (370 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,31 – 2,43 (1H, m), 2,63 – 2,75 (2H, m), 2,76 – 2,9 (1H, m), 3,02 (1H, t), 3,62 – 3,76 (3H, m), 3,79 (1H, d), 4,15 (3H, s), 4,29 (1H, d), 4,36 (1H, d), 8,38 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ = 470,8.

***трет*-Бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат**



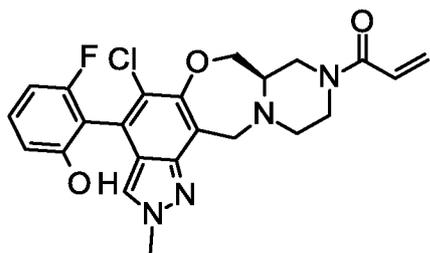
Перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилата (302 мг, 0,64 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (200 мг, 1,28 ммоль) и карбоната калия (531 мг, 3,84 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) дегазировали в течение 10 минут. Добавляли RuPhos Pd G3 (53,5 мг, 0,06 ммоль) и RuPhos (29,9 мг, 0,06 ммоль) и смесь нагревали при 90°C. После перемешивания в течение 3 ч., добавляли дополнительное количество (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (200 мг, 1,28 ммоль) и RuPhos Pd G3 (53,5 мг, 0,06 ммоль). После дополнительных 2 ч. перемешивания, растворитель реакции выпаривали и коричневое масло разбавляли с помощью EtOAc (50 мл). Органические слои промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), затем высушивали и выпаривали. С помощью флеш-хроматография на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% MeOH в DCM, получали *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилат (215 мг, 67%) в виде желтой сухой пленки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 503,4.

**2-[(7aR)-5-Хлор-2-метил-2,7,7a,8,9,10,11,13-октагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-4-ил]-3-фторфенол**



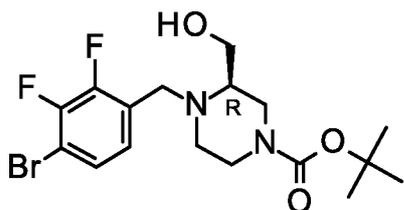
Раствор *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-карбоксилата (215 мг, 0,43 ммоль) и HCl (6 M в *i*-PrOH) (2,85 мл, 17,10 ммоль) в MeOH (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX, необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 M NH<sub>3</sub>/MeOH с получением 2-[(7aR)-5-хлор-2-метил-2,7,7a,8,9,10,11,13-октагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-4-ил]-3-фторфенола (172 мг, 100%) в виде бледно-желтого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 403,2.

**Поворотный изомер 1, пример 74, и поворотный изомер 2, пример 75, 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксвзепино[7,6-g]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она**



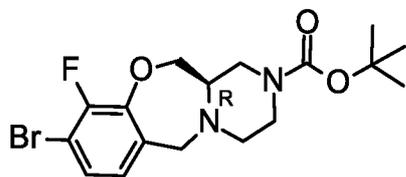
К раствору 2-[(7aR)-5-хлор-2-метил-2,7,7a,8,9,10,11,13-октагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-4-ил]-3-фторфенола (185 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,104 мл, 0,60 ммоль) в DCM (18 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,040 мл, 0,51 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч. реакционную смесь гасили с помощью MeOH (5 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное масло растворяли в MeOH (5 мл) и добавляли 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH (1 мл), затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч., после чего растворитель выпаривали. Образец затем растворяли в MeOH (3 мл), фильтровали и остаток промывали с помощью MeOH (0,5 мл). Раствор очищали с применением SFC (колонка: Chiralpak IC, 20 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 35 % MeOH + 0,1% NH<sub>3</sub>/65 % scCO<sub>2</sub>, скорость потока: 60 мл/мин., BPR: 120 бар, температура колонки: 40°C, УФ макс. 216 нм) с получением поворотного изомера 1 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она (61 мг, 29%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,37 – 2,47 (1H, m), 2,68 – 2,88 (2H, m), 2,88 – 3,12 (2H, m), 3,78 (1H, dd), 3,83 – 4,02 (2H, m), 4,09 (4H, s), 4,3 – 4,57 (2H, m), 5,62 – 5,82 (1H, m), 6,04 – 6,22 (1H, m), 6,7 – 6,79 (1H, m), 6,79 – 6,89 (2H, m), 7,21 – 7,42 (1H, m), 7,91 (1H, s), 9,83 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 457. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7a,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-g]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она (25 мг, 12%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,36 – 2,48 (1H, m), 2,68 – 2,83 (2H, m), 2,88 – 3,14 (2H, m), 3,7 – 3,82 (1H, m), 3,82 – 4,02 (2H, m), 4,02 – 4,29 (4H, m), 4,3 – 4,63 (2H, m), 5,61 – 5,81 (1H, m), 6,02 – 6,23 (1H, m), 6,62 – 6,99 (3H, m), 7,16 – 7,4 (1H, m), 7,92 (1H, s), 9,83 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 457.

**трет-Бутил-(3R)-4-[(4-бром-2,3-дифторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



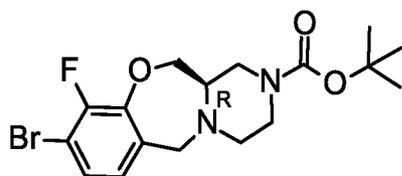
4-Бром-2,3-дифторбензальдегид (28 г, 126,70 ммоль) растворяли в сухом DCM (300 мл) и добавляли *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (41,1 г, 190,04 ммоль) с последующим добавлением ледяной уксусной кислоты (0,725 мл, 12,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов в атмосфере азота. Затем добавляли триацетоксигидроборат натрия (53,7 г, 253,39 ммоль) и DCM (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем аккуратного добавления водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Полученный органический слой промывали с помощью насыщенного солевого раствора и высушивали путем пропускания через картридж для фазового разделения, затем выпаривали до получения бледно-желтого масла. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-[(4-бром-2,3-дифторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (51,8 г, 97%) в виде желтого клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,14 (1H, ddd), 2,3 – 2,45 (1H, m), 2,56 – 2,63 (1H, m), 3,02 (2H, ddd), 3,31 – 3,4 (1H, m), 3,48 (2H, d), 3,69 (2H, dt), 3,94 – 4,09 (1H, m), 4,65 (1H, t), 7,18 – 7,34 (1H, m), 7,51 (1H, ddd). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 421.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



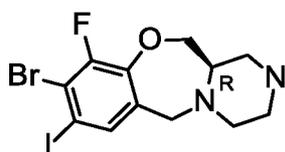
Гидрид натрия (2,70 г, 67,55 ммоль) добавляли порциями в течение тридцати минут к *трет*-бутил-(3*R*)-4-[(4-бром-2,3-дифторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (25,87 г, 61,41 ммоль) в DMF (300 мл) при 0°C в атмосфере азота (наблюдали вспенивание). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение тридцати минут, затем при 10°C в течение тридцати минут. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили с помощью водного насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенный органический слой промывали с помощью насыщенного солевого раствора и высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. С помощью выпаривания получали желтое масло *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (29,5 г, >100%). Масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 401. Реакцию повторяли и несколько неочищенных партий объединяли для одной очистки далее.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



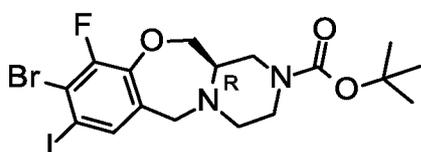
*tert*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (64,3 г, 160,24 ммоль) растворяли в DCM и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (48,1 г, 74,8%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,31 (1H, ddd), 2,74 (2H, td), 2,80 (1H, d), 3,09 (1H, ddd), 3,58 (2H, d), 3,66 – 3,75 (2H, m), 3,81 (1H, d), 4,33 (1H, dd), 7,03 (1H, dd), 7,31 (1H, dd). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 401.

**(12a*R*)-9-Бром-10-фтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин**



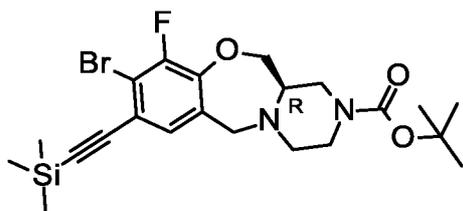
Концентрированную серную кислоту (60,2 мл) добавляли по каплям к *tert*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (14,5 г, 36,13 ммоль) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение пятнадцати минут до образования раствора. *N*-Йодсукцинимид (16,26 г, 72,27 ммоль) добавляли за один раз и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение тридцати минут, затем оставляли при комнатной температуре в течение трех часов. Реакционную смесь медленно выливали на лед и pH доводили до pH 10 с помощью NaOH (50% вес/вес водного раствора) и экстрагировали с помощью DCM. Органические экстракты объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора, затем высушивали путем пропускания через картридж фазового экстрактора и выпаривали с получением (12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (17,1 г, >100%) в виде коричневой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,36 (2H, ddd), 2,61 – 2,97 (5H, m), 3,71 (3H, dtd), 4,12 – 4,34 (1H, m), 7,71 (1H, d). Один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

***tert*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



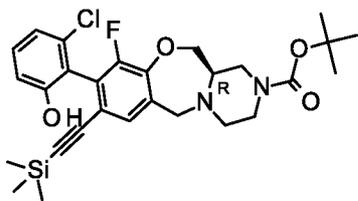
Ди-*трет*-бутил-дикарбонат (13,11 г, 60,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина и триэтиламина (16,74 мл, 120,12 ммоль) в DCM (200 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение семнадцати часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (150 мл) и промывали водой (150 мл), затем насыщенным соевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (9,53 г, 45%) в виде бледной желтой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,23 – 2,38 (1H, m), 2,63 – 2,8 (2H, m), 2,88 (1H, s), 3,12 (1H, ddd), 3,55 (2H, t), 3,67 – 3,82 (3H, m), 4,32 (1H, dd), 7,71 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 527.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



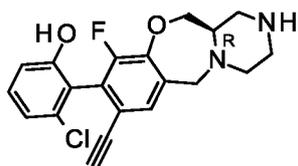
*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (9,33 г, 17,70 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (4,09 г, 3,54 ммоль) и йодид меди(I) (3,37 г, 17,70 ммоль) суспендировали в толуоле (160 мл). Этинилтриметилсилан (12,24 мл, 88,49 ммоль) и триэтиламин (4,93 мл, 35,40 ммоль) последовательно добавляли и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение тридцати минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали. Полученный остаток растворяли в DCM и фильтровали через слой целита. С помощью выпаривания получали масло, которое растворяли в диэтиловом эфире и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением коричневого масла. Полученный неочищенный продукт растворяли в гептане и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (6,76 г, 77%) в виде бледной желтой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,25 (9H, s), 1,40 (9H, s), 2,34 (1H, ddd), 2,65 – 2,85 (2H, m), 2,91 (1H, s), 3,13 (1H, ddd), 3,55 (2H, t), 3,72 – 3,94 (3H, m), 4,35 (1H, dd), 7,35 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 497.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



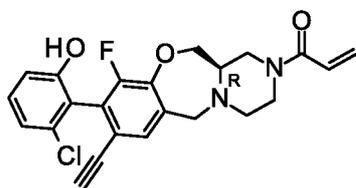
Раствор *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (6,5 г, 13,07 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (3,38 г, 19,60 ммоль) и водного 2 М карбоната натрия (19,60 мл, 39,20 ммоль) в 1,4-диоксане (111 мл) дегазировали с помощью азота в течение 5 минут. Затем добавляли RuPhos-Pd-G3 (1,093 г, 1,31 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (0,610 г, 1,31 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение тридцати минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и воды (150 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения коричневого остатка. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтой сухой пленки. Неочищенный продукт очищали и атропоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC с применением колонки Chiralpak IC, 20 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза: 25% MeOH + 0,1% NH<sub>3</sub>/75% scCO<sub>2</sub>, скорость потока: 60 мл/мин., VPR: 120 бар, температура колонки: 40°C, УФ макс. 220 нм. Первые элюируемые чистые фракции атропоизомеров собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением поворотного изомера 1 *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2,55 г, 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) -0,00 (9H, s), 1,43 (9H, s), 2,33 – 2,45 (1H, m), 2,68 – 2,77 (1H, m), 2,77 – 2,84 (1H, m), 2,89 (1H, s), 3,11 (1H, t), 3,59 – 3,71 (2H, m), 3,72 – 3,83 (2H, m), 3,93 (1H, d), 4,39 (1H, dd), 6,92 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,23 – 7,33 (2H, m), 9,84 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 545. >99% ee. Далее получали вторые чистые элюируемые фракции атропоизомеров, которые собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением поворотного изомера 2 *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (3,15 г, 41%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) -0,00 (9H, s), 1,43 (9H, s), 2,32 – 2,44 (1H, m), 2,68 – 2,76 (1H, m), 2,76 – 2,83 (1H, m), 2,88 (1H, s), 3,11 (1H, t), 3,66 (2H, d), 3,72 – 3,81 (2H, m), 3,91 (1H, d), 4,38 (1H, dd), 6,91 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,22 – 7,3 (2H, m), 9,86 (1H, s).масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 545. >98,1% ee.

**3-Хлор-2-[(12*aR*)-8-этинил-10-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



*трет*-Бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (2,55 г, 4,68 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли TFA (10,74 мл, 140,34 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтой пены, которую растирали в с диэтиловым эфиром с получением 3-хлор-2-[(12*aR*)-8-этинил-10-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (1,61 г, 92%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 – 2,42 (2H, m), 2,6 – 2,72 (2H, m), 2,74 – 2,87 (3H, m), 3,36 (1H, d), 3,62 – 3,86 (3H, m), 3,89 (1H, s), 4,29 (1H, dd), 6,93 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,2 – 7,32 (2H, m), 9,94 (1H, s).масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 373.

**1-[(12*aR*)-9-(2-Хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 76**



К суспензии 3-хлор-2-[(12*aR*)-8-этинил-10-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (1,515 г, 4,06 ммоль) и DIPEA (0,920 мл, 5,28 ммоль) в DCM (30 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли акрилоилхлорид (0,355 мл, 4,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение тридцати минут. Реакционную смесь затем выпаривали при 40°C с получением желтого масла, которое растворяли в холодном 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение тридцати минут. Реакционную смесь выпаривали при 40°C с получением желтого остатка, который растворяли в DCM и экстрагировали водой. Полученный органический слой высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. С помощью выпаривания получали неочищенный продукт, который растворяли в DCM и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 1% MeOH в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением белой пены, которую высушивали при 55°C в течение одного дня под высоким вакуумом, затем растворяли в ацетонитриле (10 мл) и воде (10 мл) и высушивали сублимацией в течение выходных с получением

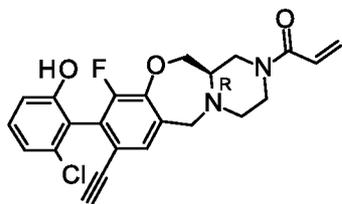
1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (1,03 г, 59%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,43 (1H, s), 2,73 (1H, s), 2,87 (1H, d), 3,09 (1H, d), 3,35 (1H, s), 3,72 – 3,82 (2H, m), 3,85 – 3,96 (3H, m), 3,98 – 4,1 (1H, m), 4,40 (1H, d), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,75 – 6,87 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,27 – 7,31 (1H, m), 9,88 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

**3-Хлор-2-((12aR)-8-этинил-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-9-ил)фенол**



*трет*-Бутил-(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (200 мг, 0,37 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (0,562 мл, 7,34 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение двух часов, и добавляли дополнительную часть TFA (0,562 мл, 7,34 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали в течение тридцати минут. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-((12aR)-8-этинил-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-9-ил)фенола (177 мг, >100%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,83 (3H, dd), 2,98 (2H, t), 3,41 (2H, dt), 3,71 – 3,82 (2H, m), 3,87 (2H, d), 4,13 (1H, s), 4,34 (1H, d), 6,92 (1H, dd), 7,01 (1H, dd), 7,21 – 7,32 (2H, m), 9,97 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 373.

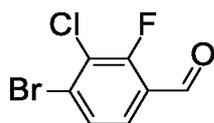
**1-[(12aR)-9-(2-Хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 77**



К суспензии 3-хлор-2-((12aR)-8-этинил-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-бензо[f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-9-ил)фенола (0,170 г, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,103 мл, 0,59 ммоль) в DCM (3 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли по каплям акрилоилхлорид (0,040 мл, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение пятнадцати минут. Реакционную смесь выпаривали при 40°C с получением желтого масла, которое растворяли в холодном 1 н.

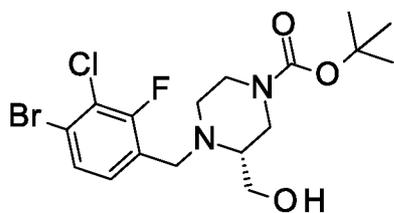
$\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение тридцати минут. Реакционную смесь выпаривали при  $40^\circ\text{C}$  с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в DCM и экстрагировали водой. Полученный органический слой высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. С помощью выпаривания получали неочищенный продукт в виде желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 0,3% водн.  $\text{NH}_3$ ) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Пологий градиент: от 20 до 40% MeCN. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (81 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO,  $30^\circ\text{C}$ ) 2,42 (1H, s), 2,66 – 2,78 (1H, m), 2,87 (2H, dd), 3,09 (1H, d), 3,72 – 3,79 (2H, m), 3,86 – 3,93 (3H, m), 4,05 (1H, d), 4,39 (1H, d), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,83 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,97 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,27 – 7,31 (1H, m), 9,95 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

#### 4-Бром-3-хлор-2-фторбензальдегид



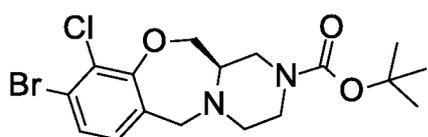
Механически-перемешиваемый раствор диизопропиламина (6,96 мл, 49,66 ммоль) в THF (35 мл) охлаждали до  $-20^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли раствор 1,6 М н-бутиллития в гексане (31,0 мл, 49,66 ммоль). При добавлении раствор перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 20 минут. Смесь охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и раствор 1-бром-2-хлор-3-фторбензола (10 г, 47,75 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям в течение 20 минут. Полученную желтую суспензию перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение одного часа. DMF (5,55 мл, 71,62 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 минут и затем смеси обеспечивали возможность нагревания до  $-20^\circ\text{C}$ . При  $-20^\circ\text{C}$  чистый желтый раствор гасили с помощью насыщенного водного хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 5% этилацетата в гептане, с получением 4-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (6,83 г, 60%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $30^\circ\text{C}$ ): 7,51 (1H, ddd), 7,59 (1H, dd), 10,24 (1H, d). масса/заряд: ES- [M-H]<sup>-</sup> 235.

#### трет-Бутил-(3*R*)-4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



4-Бром-3-хлор-2-фторбензальдегид (1 г, 4,21 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли трет-бутил-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (1,37 г, 6,32 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,024 мл, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,79 г, 8,42 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли дополнительную часть триацетоксиборогидрида натрия (0,9 г) и раствор перемешивали в течение 3 часов. Смесь гасили с помощью осторожного добавления реакционной смеси к водному насыщенному раствору гидрокарбоната натрия (100 мл) и затем водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и высушивали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла. Остаток очищали посредством флеш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% этилацетата в гептане, с получением трет-бутил-(3R)-4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (1,56 г, 85%) в виде бесцветного клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,39 (9H, s), 2,14 (1H, ddd), 2,33 – 2,44 (1H, m), 2,55 – 2,65 (1H, m), 2,81 – 3,17 (2H, m), 3,36 (1H, dt), 3,46 (2H, d), 3,68 (2H, dt), 4,02 (1H, d), 4,65 (1H, t), 7,33 – 7,51 (1H, m), 7,61 (1H, dd). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 437.

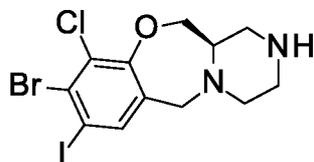
**трет-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Гидрид натрия (50,5 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 1,26 ммоль) добавляли за один раз к трет-бутил-(3R)-4-[(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (502 мг, 1,15 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали и гасили с помощью водного насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл) и объединенный органический слой промывали водой (3 x 100 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением белой пены. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% этилацетата в гептане, с получением трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиперино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (381 мг, 80%) в виде бесцветного клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C):

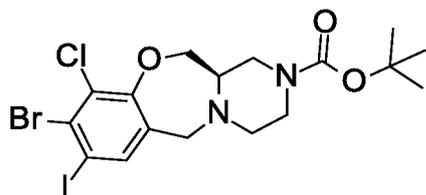
1,46 (9H, s), 2,42 (1H, ddd), 2,77 (1H, ddd), 2,81 – 3,03 (2H, m), 3,26 (1H, ddd), 3,55 (1H, d), 3,6 – 3,76 (3H, m), 3,93 (1H, d), 4,24 – 4,38 (1H, m), 6,94 (1H, d), 7,29 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 417.

**(12aR)-9-Бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин**



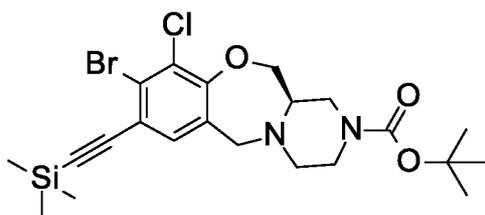
N-Йодсукцинимид (5,39 г, 23,94 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (5 г, 11,97 ммоль) в концентрированной серной кислоте (40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем охлаждали в ледяной бане и обрабатывали ледяным водным 25% раствором гидроксида натрия (200 мл) до pH 10. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 500 мл) и объединенные органические слои промывали водой (2 x 500 мл). Органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и выпаривали с получением (12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепина в виде коричневой пены. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 2,54 – 2,68 (2H, m), 2,89 – 3,19 (5H, m), 3,44 (1H, d), 3,71 (1H, dd), 3,88 (1H, d), 4,22 – 4,39 (1H, m), 7,62 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 443.

**трет-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



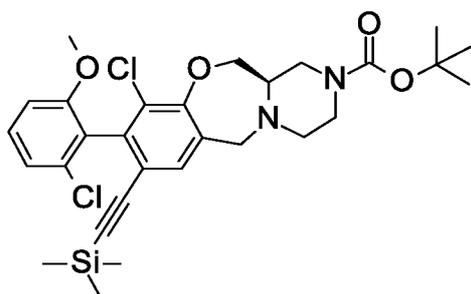
Ди-трет-бутила дикарбонат (11,76 г, 53,88 ммоль) добавляли порциями к раствору (12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепина (15,93 г, 35,92 ммоль) в DCM (300 мл) и триэтилаmine (15,02 мл, 107,75 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем выпаривали до сухого состояния с получением коричневого твердого вещества. Остаток очищали с помощью флеш-хроматография на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% этилацетата в гептане, с получением трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (12,34 г, 63%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,45 (9H, s), 2,33 – 2,52 (1H, m), 2,68 – 2,82 (1H, m), 2,83 – 3,07 (2H, m), 3,18 – 3,38 (1H, m), 3,50 (1H, d), 3,55 – 3,77 (3H, m), 3,91 (1H, d), 4,29 (1H, dd), 7,62 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 543.

**трет-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (7 г, 12,88 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,98 г, 2,58 ммоль) и йодид меди(I) (2,45 г, 12,88 ммоль) суспендировали в толуоле (116 мл). Последовательно добавляли этинилтриметилсилан (8,91 мл, 64,38 ммоль) и триэтиламин (3,59 мл, 25,75 ммоль) и смесь нагревали при 100°C. После 30 минут реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой целита (промывание с помощью EtOAc, 100 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного коричневого остатка. Добавляли диэтилэфир (50 мл), что приводило к образованию осадка. Твердые вещества отфильтровывали и промывали с помощью диэтилэфира (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гептане. Фракции выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (6,18 г, 93%) в виде бледно-коричневой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 0,25 (9H, s), 1,40 (9H, s), 2,3 – 2,37 (1H, m), 2,68 – 2,79 (2H, m), 2,88 (1H, s), 3,06 – 3,18 (1H, m), 3,56 (2H, t), 3,67 – 3,86 (3H, m), 4,37 (1H, dd), 7,50 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 513,2.

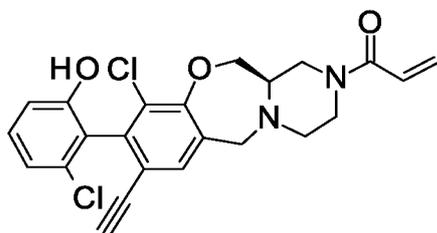
**трет-Бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Раствор трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (6,18 г, 12,02 ммоль), (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (4,48 г, 24,05 ммоль) и 2 М водного раствора карбоната натрия (18,04 мл, 36,07 ммоль) в 1,4-диоксане (102 мл) дегазировали с помощью азота в течение 5 минут. Добавляли RuPhos Pd G3 (1,01 г, 1,20 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,56 г, 1,20 ммоль) и смесь нагревали при 90°C. Через 2 часа оставалось небольшое

количество исходного материала, так что добавляли дополнительную часть бороновой кислоты (2,2 г). Через 7 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и воды (100 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения коричневой пленки. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (3,40 г) в виде бледно-коричневой пены (в виде смеси атропоизомеров). Атропоизомеры разделяли с применением сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: Phenomenex C4, 30 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 30% метанола (+0,1% NH<sub>3</sub>)/подвижная фаза B: 70% scCO<sub>2</sub>; скорость потока: 90 мл/мин.; BPR: 120 бар; температура колонки: 40°C). Фракции, содержащие необходимые продукты, выпаривали до сухого состояния с получением атропоизомера 1 трет-бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,3 г, 2,26 ммоль, 19%) в виде бледно-коричневой пены. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -0,03 (9H, s), 1,47 (9H, s), 2,47 (1H, ddd), 2,77 – 3,03 (3H, m), 3,2 – 3,33 (1H, m), 3,58 (1H, d), 3,67 – 3,88 (6H, m), 4,00 (1H, d), 4,28 – 4,39 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,27 – 7,32 (2H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 575,3. Далее получали атропоизомер 2 трет-бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,62 г, 2,82 ммоль, 24%) в виде бледно-коричневой пены. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): -0,03 (9H, s), 1,46 (9H, s), 2,45 (1H, ddd), 2,74 – 3 (3H, m), 3,27 (1H, ddd), 3,58 (1H, d), 3,64 – 3,84 (6H, m), 3,99 (1H, d), 4,26 – 4,38 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 7,09 (1H, dd), 7,27 – 7,32 (2H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 575,2.

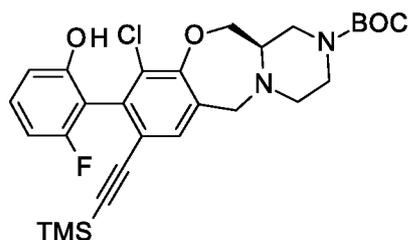
**1-[(12aR)-10-Хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-он, пример 78**



Раствор атропоизомера 1 трет-бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,20 г, 2,08 ммоль) в DCM (20 мл) охлаждали при 0°C и добавляли по каплям с помешиванием трибромборан (20,85 мл 1 М раствора в DCM, 20,85 ммоль). По мере добавления смесь приводили к комнатной температуре и перемешивали. Через 4 часа смесь охлаждали на ледяной бане и смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл). Смесь гасили путем добавления по

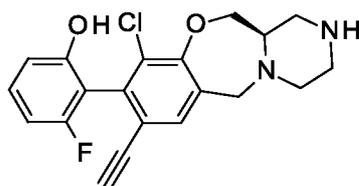
каплям водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (добавляли до тех пор, пока водная часть характеризовалась рН 8). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-2-[(12aR)-10-хлор-8-этинил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола в виде бледно-коричневого твердого вещества (812 мг), которое суспендировали в DCM (20 мл) и добавляли триэтиламин (0,569 мл, 4,17 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (0,202 мл, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакцию смесь гасили путем добавления водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (10 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью DCM (20 мл). Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в метаноле (5 мл) и 7 н. аммиаке в метаноле (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 90% MeOH/EtOAc (1:9) в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (193 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. Продукт дополнительно очищали повторно с применением сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: Princeton Diol, 30 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза А: метанол (+0,1% NH<sub>3</sub>)/подвижная фаза В: scCO<sub>2</sub>; градиент: 24-40% в течение 10 минут; скорость потока: 90 мл/мин.; ВРР: 120 бар; температура колонки: 40°C). Фракции, содержащие необходимый продукт, выпаривали до сухого состояния с получением 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (127 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 2,37 – 2,44 (1H, m), 2,71 – 2,81 (1H, m), 2,81 – 2,94 (2H, m), 3,02 – 3,14 (1H, m), 3,67 – 3,81 (2H, m), 3,85 – 3,94 (3H, m), 3,97 – 4,11 (1H, m), 4,31 – 4,56 (1H, m), 5,62 – 5,81 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,75 – 6,86 (1H, m), 6,89 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 7,22 (1H, t), 7,44 (1H, s), 9,76 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 443,2.

**трет-Бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



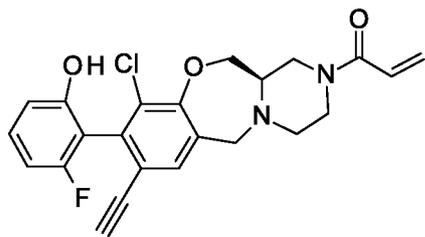
2-Дидецилгексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (45,4 мг, 0,1 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (81 мг, 0,1 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-хлор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (500 мг, 0,97 ммоль), (2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (303 мг, 1,95 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (269 мг, 1,95 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) (соотношение 4:1) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (400 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,01 (9H, s), 1,39 (9H, s), 2,25 – 2,45 (1H, m), 2,62 – 2,93 (3H, m), 2,98 – 3,21 (1H, m), 3,45 – 3,78 (4H, m), 3,78 – 3,94 (1H, m), 4,24 – 4,44 (1H, m), 6,59 – 6,80 (2H, m), 7,10 – 7,29 (1H, m), 7,33 – 7,46 (1H, m), 9,64 – 9,84 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 545.

**2-[(12*aR*)-10-Хлор-8-этинил-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенол**



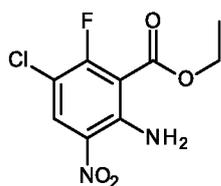
TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (356 мг, 0,65 ммоль) в DCM (4 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-[(12*aR*)-10-хлор-8-этинил-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенола (140 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,13 – 2,26 (1H, m), 2,66 – 2,91 (2H, m), 2,93 – 3,07 (2H, m), 3,19 – 3,42 (2H, m), 3,54 – 3,74 (1H, m), 3,74 – 4,10 (3H, m), 4,38 – 4,48 (1H, m), 6,54 – 6,94 (2H, m), 7,15 – 7,32 (1H, m), 7,32 – 7,57 (1H, m), 9,78 – 10,04 (1H, m) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 373.

**Поворотный изомер 1, пример 79, и поворотный изомер 2, пример 80, 1-((12*aR*)-10-хлор-8-этинил-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (34 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,328 мл, 1,88 ммоль) добавляли к 2-[(12a*R*)-10-хлор-8-этинил-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]-3-фторфенолу (140 мг, 0,38 ммоль) в DMF (3 мл) при -20°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа, затем гасили водой и очищали непосредственно с помощью флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), с получением после выпаривания неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством колонки для препаративной HPLC: колонка XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм ; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 50 В до 55 В за 7 мин.; 254; 220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-((12a*R*)-10-хлор-8-этинил-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (13 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,27 – 2,45 (1H, m), 2,63 – 2,77 (1H, m), 2,77 – 2,94 (2H, m), 2,97 – 3,16 (1H, m), 3,62 – 3,81 (2H, m), 3,82 – 3,99 (3H, m), 3,99 – 4,15 (1H, m), 4,42 (1H, t), 5,63 – 5,78 (1H, m), 6,09 – 6,26 (1H, m), 6,77 – 6,94 (2H, m), 6,94 – 7,04 (1H, m), 7,21 (1H, t), 7,43 (1H, s), 9,82 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427. Далее получали поворотный изомер 2 1-((12a*R*)-10-хлор-8-этинил-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (16 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,31 – 2,44 (1H, m), 2,68 – 2,81 (1H, m), 2,80 – 2,98 (2H, m), 3,00 – 3,19 (1H, m), 3,68 – 3,81 (2H, m), 3,81 – 3,95 (3H, m), 3,95 – 4,13 (1H, m), 4,42 (1H, t), 5,64 – 5,74 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,76 – 6,92 (2H, m), 6,95 (1H, dd), 7,21 (1H, t), 7,43 (1H, s), 9,79 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 427.

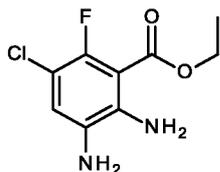
#### Этил-2-амино-5-хлор-6-фтор-3-нитробензоат



1-Хлорпирролидин-2,5-дион (10,53 г, 78,9 ммоль) добавляли к этил-2-амино-6-фтор-3-нитробензоату (15 г, 65,74 ммоль) в DMF (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), последовательно

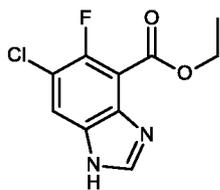
промывали водой (400 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-2-амино-5-хлор-6-фтор-3-нитробензоата (16 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,32 (3H, t), 4,39 (2H, q), 8,04 (2H, s), 8,44 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 263.

#### Этил-2,3-диамино-5-хлор-6-фторбензоат



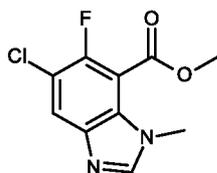
Железо (21,26 г, 380,78 ммоль) добавляли к этил-2-амино-5-хлор-6-фтор-3-нитробензоату (20 г, 76,16 ммоль) и насыщенному хлориду аммония (50 мл, 76,16 ммоль) в MeOH (200 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-2,3-диамино-5-хлор-6-фторбензоата (14,4 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,27 (3H, t), 4,28 (2H, q), 4,88 (2H, s), 6,04 (2H, s), 6,69 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 233.

#### Этил-6-хлор-5-фтор-1H-бензимидазол-4-карбоксилат



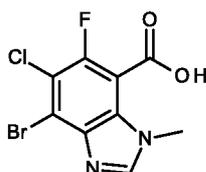
Этил-2,3-диамино-5-хлор-6-фторбензоат (14 г, 60,2 ммоль) добавляли к триэтоксиметану (210 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и образованный осадок собирали фильтрацией, промывали с помощью петролейного эфира (200 мл) и высушивали под вакуумом с получением этил-6-хлор-5-фтор-1H-бензимидазол-4-карбоксилата (10 г, 69%) в виде белого твердого вещества, 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 11,36 (3H, t), 4,43 (2H, q), 8,16 (1H, d), 8,35 (1H, d), 12,69 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 243.

#### Метил-5-хлор-6-фтор-1-метил-1H-бензимидазол-7-карбоксилат



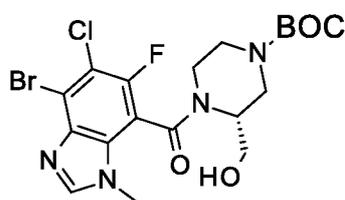
Йодметан (2,111 мл, 33,75 ммоль) добавляли к этил-6-хлор-5-фтор-1*H*-бензимидазол-4-карбоксилату (7,8 г, 32,15 ммоль) и  $K_2CO_3$  (8,9 г, 64,3 ммоль) в DMF (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и последовательно промывали водой (80 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 90% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбоксилат-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (1,6 г, 21%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,31 (3H, s), 3,98 (3H, s), 8,09 (1H, d), 8,35 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 243.

#### 4-Бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбоновая кислота



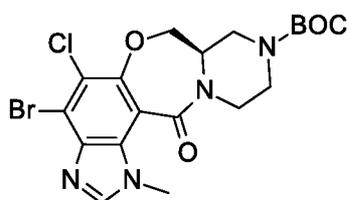
1-Бромпирролидин-2,5-дион (3,5 г, 19,68 ммоль) добавляли к метил-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбоксилату (1,5 г, 6,56 ммоль) в концентрированной серной кислоте (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, и нейтрализовали с помощью 4 М NaOH, и очищали непосредственно с помощью флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 10 до 50% MeCN в воде (0,05% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбоновой кислоты (0,45 г, 22%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,86 (3H, s), 8,44 (1H, s), 14,51 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 307.

#### *трет*-Бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



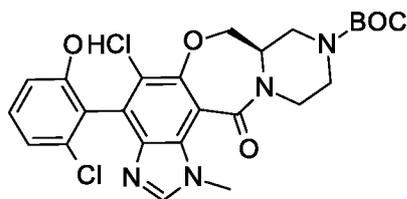
DIPEA (0,477 мл, 2,73 ммоль) добавляли к 4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбоновой кислоте (420 мг, 1,37 ммоль), *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (443 мг, 2,05 ммоль) и HATU (779 мг, 2,05 ммоль) в DMF (10 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (50 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 5 до 20% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (420 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9*H*, s), 2,92 – 3,26 (4*H*, m), 3,64 – 3,93 (5*H*, m), 4,00 – 5,42 (4*H*, m), 8,28 – 8,47 (1*H*, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 505.

***трет*-Бутил-(7*aR*)-4-бром-5-хлор-1-метил-13-оксо-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-*g*]пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9(7*H*)-карбоксилат**



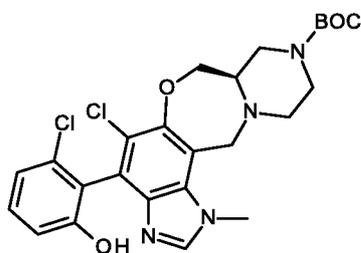
Гидрид натрия (79 мг, 1,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-6-фтор-1-метил-1*H*-бензимидазол-7-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (400 мг, 0,79 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 75 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 5 до 20% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(7*aR*)-4-бром-5-хлор-1-метил-13-оксо-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-*g*]пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9(7*H*)-карбоксилата (350 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9*H*, d), 3,15 – 3,50 (3*H*, m), 3,78 (5*H*, s), 3,90 – 4,48 (4*H*, m), 8,37 (1*H*, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 485.

***трет*-Бутил-(7*aR*)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-13-оксо-1,7*a*,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-*g*]пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9(7*H*)-карбоксилат**



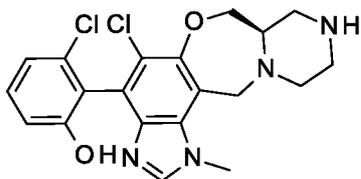
$K_2CO_3$  (256 мг, 1,85 ммоль) добавляли к 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилу (28,8 мг, 0,06 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (51,7 мг, 0,06 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (319 мг, 1,85 ммоль) и *трет*-бутил-(7aR)-4-бром-5-хлор-1-метил-13-оксо-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-карбоксилату (300 мг, 0,62 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) (соотношение 5:1) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Затем очищали непосредственно посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 5 до 50% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-13-оксо-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-карбоксилата (220 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,43 (9H, s), 3,37 – 3,57 (2H, m), 3,58 – 3,94 (5H, m), 3,93 – 4,41 (5H, m), 6,83 – 7,09 (2H, m), 7,20 – 7,31 (1H, m), 8,15 (1H, s), 9,85 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 533.

***трет*-Бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-карбоксилат**



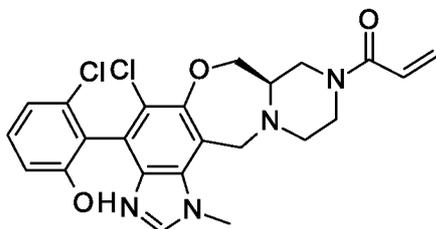
1 M раствор комплекса боран-THF в THF (4124 мкл, 4,12 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-13-оксо-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-карбоксилату (220 мг, 0,41 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 5 до 20% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-карбоксилата (120 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 519.

**3-Хлор-2-[(7aR)-5-хлор-1-метил-1,7,7a,8,9,10,11,13-октагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-4-ил]фенол**



TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-карбоксилату (120 мг, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-((7aR)-5-хлор-1-метил-1,7,7a,8,9,10,11,13-октагидроимидазо[4',5':5,6]бензо[1,2-f]пиразино[2,1-c][1,4]оксазепин-4-ил)фенола (80 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 419.

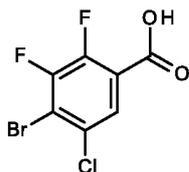
**Поворотный изомер 1, пример 81, и поворотный изомер 2, пример 82, 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (19,43 мг, 0,21 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(7aR)-5-хлор-1-метил-1,7,7a,8,9,10,11,13-октагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-4-ил]фенолу и DIPEA (0,112 мл, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов, затем очищали непосредственно и каждый атропоизомер отделяли с помощью колонки для препаративной HPLC: колонки XBridge Shield RP18 OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода(0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 24 В до 38 В за 7 мин.; 254/220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она (25 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,19 – 2,45 (1H, m), 2,61 – 2,88 (2H, m), 2,88 – 3,10 (2H, m), 3,49 – 3,70 (1H, m), 3,75 – 4,35 (5H, m), 4,32 – 4,90 (3H, m), 5,26 – 5,96 (1H, m), 6,06 – 6,51 (1H, m), 6,63 – 7,04 (3H, m), 7,43 (1H, t), 7,98 (1H, s), 9,60 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 473. Далее получали

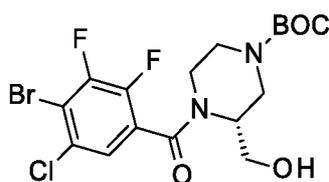
поворотный изомер 2 1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7a,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-g]пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она (15 мг, 15%) в виде белого твердого вещества 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,49 – 2,51 (1H, m), 2,71 – 2,89 (2H, m), 2,89 – 3,14 (2H, m), 3,50 – 3,76 (1H, m), 3,79 – 4,17 (6H, m), 4,17 – 4,83 (2H, m), 5,59 – 5,84 (1H, m), 6,15 (1H, d), 6,85 – 6,91 (2H, m), 6,93 – 7,08 (1H, m), 7,24 (1H, t), 8,01 (1H, s), 9,57 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 473.

#### 4-Бром-5-хлор-2,3-дифторбензойная кислота



1-Хлорпирролидин-2,5-дион (5,63 г, 42,19 ммоль) добавляли к 4-бром-2,3-дифторбензойной кислоте (5 г, 21,1 ммоль) в концентрированной серной кислоте (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 50% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 4-бром-5-хлор-2,3-дифторбензойной кислоты (5 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 7,09 – 7,17 (1H, m), 11,52 – 11,83 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 271.

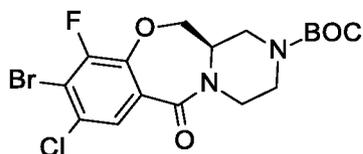
#### *трет*-Бутил-(3R)-4-(4-бром-5-хлор-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



DPEA (7,14 г, 55,26 ммоль) добавляли к 4-бром-5-хлор-2,3-дифторбензойной кислоте (5 г, 18,42 ммоль), HATU (14 г, 36,84 ммоль) и *трет*-бутил-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (3,98 г, 18,42 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), последовательно промывали водой (150 мл x 3) и насыщенным солевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(3R)-4-(4-бром-5-хлор-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (2,3 г,

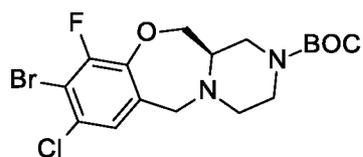
27%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,37 – 1,43 (9H, m), 2,73 – 3,22 (3H, m), 3,28 – 3,31 (2H, m), 3,39 – 3,89 (2H, m), 3,90 – 4,12 (1H, m), 4,20 – 4,33 (1H, m), 7,49 – 7,74 (1H, m) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 469.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Гидрид натрия (0,358 г, 8,94 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (2,1 г, 4,47 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили ледяной водой, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл), последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл x 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2 г, 99%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 469.

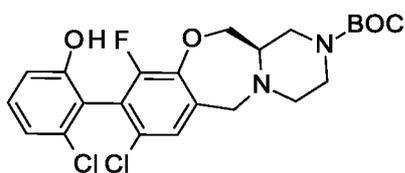
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



1 М раствор комплекса боран-THF в THF (10 мл, 10 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1 г, 2,22 ммоль) в THF (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл x 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-хлор-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-

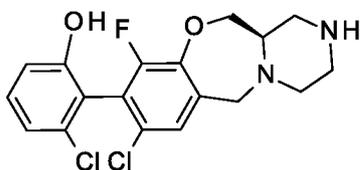
пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,9 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,16 – 2,39 (2H, m), 2,61 – 2,83 (2H, m), 3,09 – 3,19 (1H, m), 3,48 – 3,64 (1H, m), 3,61 – 3,96 (4H, m), 4,27 – 4,39 (1H, m), 7,42 – 7,46 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 435.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,793 г, 5,74 ммоль) и (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (1,187 г, 6,89 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-8-хлор-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1,00 г, 2,30 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилу (0,107 г, 0,23 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (0,192 г, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) (соотношение 5:1) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 60% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,5 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,29 – 2,43 (1H, m), 2,67 – 2,74 (2H, m), 2,74 – 2,86 (1H, m), 3,01 – 3,14 (1H, m), 3,60 – 3,68 (2H, m), 3,69 – 3,84 (1H, m), 3,87 – 3,94 (1H, m), 4,25 – 4,41 (2H, m), 6,88 – 6,96 (1H, m), 6,98 – 7,04 (1H, m), 7,24 – 7,28 (1H, m), 7,28 – 7,33 (1H, m), 9,87 – 10,25 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 483.

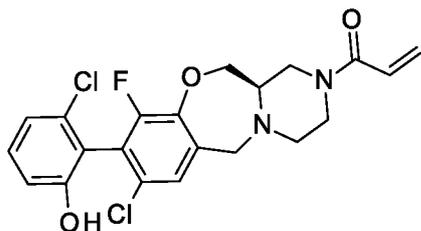
**3-Хлор-2-[(12*aR*)-8-хлор-10-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (500 мг, 1,03 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 M NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого

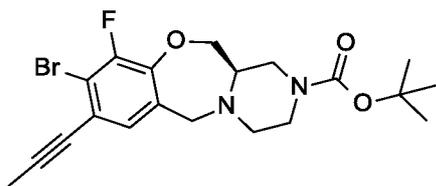
состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-хлор-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (350 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,27 – 2,36 (3H, m), 2,67 – 2,87 (4H, m), 3,55 – 3,82 (4H, m), 4,14 – 4,32 (1H, m), 6,89 – 6,94 (1H, m), 6,97 – 7,05 (1H, m), 7,23 – 7,32 (2H, m) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 383.

**Поворотный изомер 1, пример 83, и поворотный изомер 2, пример 84, 1-[(12a*R*)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



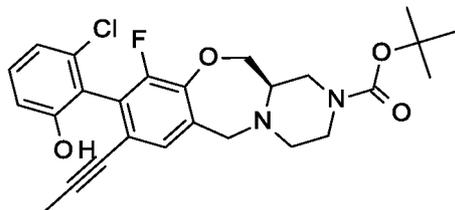
Акрилоилхлорид (0,074 мл, 0,91 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-хлор-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол (350 мг, 0,91 ммоль) и DIPEA (0,479 мл, 2,74 ммоль) в DMF (6 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и очищали непосредственно посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 60% MeOH в воде (0,1% муравьиной кислоты). Продукт, содержащий фракции, выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали и каждый атропоизомер отделяли с помощью колонки для препаративной HPLC: колонки XBridge Prep OBD C18, 19\*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин.; градиент: от 47 В до 60 В за 7 мин.; 254; 220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он (42 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,32 – 2,44 (1H, m), 2,64 – 2,94 (3H, m), 3,01 – 3,18 (1H, m), 3,67 – 3,81 (2H, m), 3,81 – 3,96 (2H, m), 3,97 – 4,10 (1H, m), 4,30 – 4,52 (1H, m), 5,66 – 5,75 (1H, m), 6,05 – 6,20 (1H, m), 6,75 – 6,88 (1H, m), 6,89 – 6,97 (1H, m), 6,99 – 7,07 (1H, m), 7,21 – 7,37 (2H, m), 10,07 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-он (37 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,33 – 2,46 (1H, m), 2,65 – 2,80 (1H, m), 2,81 – 2,98 (2H, m), 3,03 – 3,18 (1H, m), 3,66 – 3,79 (2H, m), 3,81 – 4,11 (3H, m), 4,31 – 4,47 (1H, m), 5,64 – 5,77 (1H, m), 6,08 – 6,18 (1H, m), 6,73 – 6,91 (1H, m), 6,87 – 7,05 (2H, m), 7,22 – 7,36 (2H, m), 10,05 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (2 г, 3,79 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,219 г, 0,19 ммоль) и йодид меди(I) (0,217 г, 1,14 ммоль) суспендировали в толуоле (31,4 мл) и добавляли триэтиламин (1,745 мл, 12,52 ммоль). 1-(Триметилсилил)пропин (0,618 мл, 4,17 ммоль) и 1 М тетрабутиламмония фторид в THF (4,17 мл, 4,17 ммоль) затем добавляли последовательно и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество 1-(триметилсилил)пропина (0,618 мл, 4,17 ммоль) и 1 М раствора фторида тетрабутиламмония в THF (4,17 мл, 4,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, фильтровали через небольшой слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,47 г, 88%) в виде коричневой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,10 (3H, s), 2,33 (1H, ddd), 2,63 – 2,78 (2H, m), 2,89 (1H, s), 3,12 (1H, ddd), 3,56 (2H, t), 3,63 – 3,85 (3H, m), 4,33 (1H, dd), 7,27 (1H, d). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 439.

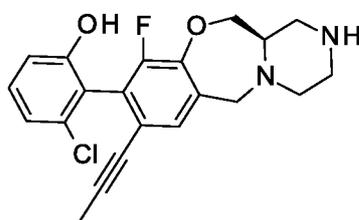
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,47 г, 3,35 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,865 г, 5,02 ммоль) и водного 2 М карбоната натрия (5,02 мл, 10,04 ммоль) в 1,4-диоксане (28,4 мл) дегазировали с помощью азота в течение 5 минут. Добавляли RuPhos-Pd-G3 (0,280 г, 0,33 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (0,156

г, 0,33 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали, добавляли воду и DCM и органический слой промывали с помощью насыщенного солевого раствора. Органический слой высушивали посредством пропускания через картридж для фазового переноса. С помощью выпаривания получали неочищенный продукт в виде клейкого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением желтой пены, *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,43 г, 88%). Масса/заряд: ES + [M+H] + = 487.

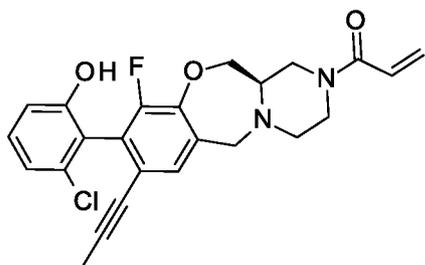
**Поворотные изомеры 1 и 2 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола**



*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (1,43 г, 2,94 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли TFA (6,74 мл, 88,10 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенную реакцию смесь очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (1,014 г, 89%) в виде желтой пены. Масса/заряд: ES + [M+H] + = 387. Данный материал очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Пологий градиент: от 20 до 40% MeCN. Обнаружение с помощью УФ при 254 нм. Ацетонитрил удаляли путем выпаривания и полученную водную суспензию экстрагировали с помощью DCM и высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. С помощью выпаривания получали сперва поворотный изомер 1 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (0,272 г, 27%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,79 (3H, s), 2,05 (1H, d), 2,23 – 2,38 (2H, m), 2,57 – 2,69 (2H, m), 2,69 – 2,82 (3H, m), 3,59 – 3,8 (3H, m), 4,24 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,15 – 7,18 (1H, m), 7,22 (1H, t), 9,81 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 387. Далее получали поворотный изомер 2 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола

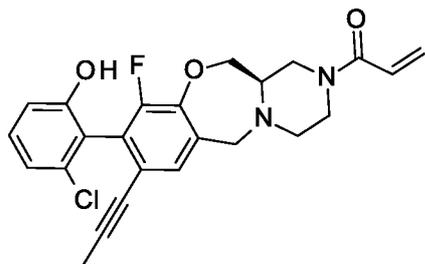
(0,271 г, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,79 (3H, s), 2,13 (1H, s), 2,26 – 2,38 (2H, m), 2,57 – 2,68 (2H, m), 2,76 (3H, ddd), 3,61 (1H, d), 3,66 – 3,8 (2H, m), 4,24 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 7,16 – 7,18 (1H, m), 7,22 (1H, t), 9,82 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 387.

**Поворотный изомер 1** 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 85



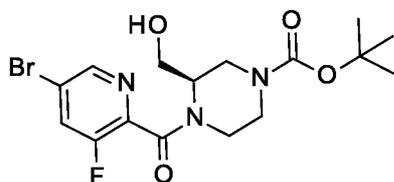
К суспензии 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (0,272 г, 0,70 ммоль) и DIPEA (0,159 мл, 0,91 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли акрилоилхлорид (0,061 мл, 0,77 ммоль) по каплям и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выпаривали (водяная баня, 40°C) с получением желтого масла. Масло растворяли в холодном 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. С помощью выпаривания при 40°C получали неочищенный продукт в виде желтого клейкого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Пологий градиент: от 20 до 45% MeCN. Обнаружение с помощью УФ при 254 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,188 г, 61%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,79 (3H, s), 2,41 (1H, s), 2,62 – 2,78 (1H, m), 2,79 – 2,91 (2H, m), 3,10 (1H, s), 3,64 – 3,79 (2H, m), 3,87 (2H, d), 4,03 (1H, d), 4,37 (1H, d), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,93 (3H, ddd), 7,21 (2H, dd), 9,82 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 441.

**Поворотный изомер 2** 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 86



К суспензии 3-хлор-2-[(12aR)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (0,271 г, 0,70 ммоль) и DIPEA (0,159 мл, 0,91 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли акрилоилхлорид (0,061 мл, 0,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выпаривали (водяная баня, 40°C) с получением желтого масла. Масло растворяли в холодном 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. С помощью выпаривания при 40°C получали неочищенный продукт в виде желтого клейкого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Пологий градиент: от 20 до 45% MeCN. Обнаружение с помощью УФ при 254 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 2 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (0,154 г, 50%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,79 (3H, s), 2,42 (1H, s), 2,63 – 2,77 (1H, m), 2,87 (2H, t), 3,09 (1H, s), 3,73 (2H, dd), 3,89 (2H, d), 4,01 (1H, d), 4,37 (1H, d), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,74 – 7,01 (3H, m), 7,12 – 7,26 (2H, m), 9,86 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 441.

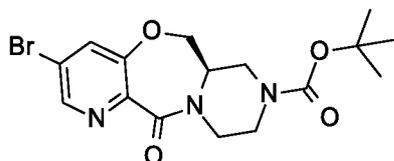
**трет-Бутил-(3R)-4-(5-бром-3-фторпиридин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



НАТУ (20,73 г, 54,55 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (10 г, 45,46 ммоль), трет-бутил-(3R)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (10,81 г, 50 ммоль) и DIPEA (18,06 мл, 104,55 ммоль) в THF (200 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и воды (150 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (150 мл) и солевым раствором (150 мл). Органический слой затем высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и уменьшали объем с применением давления с получением неочищенного

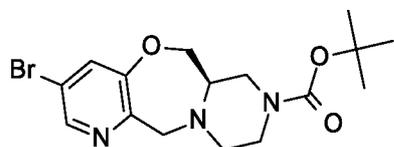
продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт затем очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-(5-бром-3-фторпиридин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (20,8 г, >100%) в виде бледно-желтого клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, d), 2,74 – 3,27 (4H, m), 3,32 – 3,81 (3H, m), 3,91 (1H, d), 4,22 – 4,55 (1H, m), 4,66 – 5,03 (1H, m), 8,31 – 8,41 (1H, m), 8,59 – 8,67 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ 364.

***трет*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-12-оксо-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*трет*-Бутил-(3*R*)-4-(5-бром-3-фторпиридин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (0,1 г, 0,24 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл) в атмосфере азота и одной порцией добавляли карбонат цезия (0,078 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью MeCN (10 мл), фильтровали и уменьшали объем с применением давления с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-12-оксо-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,103 г, >100%) в виде коричневого клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,43 (1H, s), 3,54 – 3,59 (3H, m), 3,72 – 3,83 (1H, m), 3,83 – 3,93 (1H, m), 3,98 – 4,04 (1H, m), 4,21 – 4,35 (2H, m), 7,94 (1H, d), 8,61 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 398.

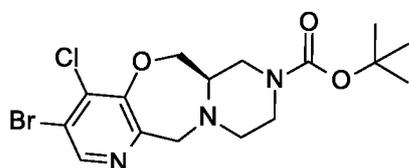
***трет*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*трет*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-12-оксо-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (8,7 г, 21,85 ммоль) растворяли в THF (200 мл) и 1 М раствор комплекса боран-THF в THF (65,5 мл, 65,54 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь перемешивали при 75°C в течение 10 минут. Смесь охлаждали на ледяной бане и по каплям добавляли водный насыщенный раствор хлорида аммония (150 мл) до остановки вспенивания. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (200 мл). Органический слой высушивали над безводным

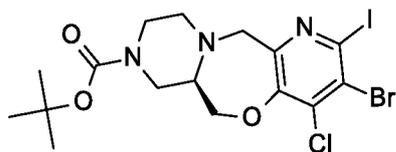
MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с применением давления с получением неочищенного продукта в виде желтой пены. Неочищенный продукт растворяли в DCM и фильтровали. Желтый фильтрат затем очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(6a*R*)-3-бром-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (4,35 г, 52%) в виде бесцветного клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,3 – 2,41 (1H, m), 2,62 – 2,71 (1H, m), 2,74 – 2,92 (2H, m), 3,04 (1H, t), 3,59 – 3,71 (2H, m), 3,72 – 3,83 (2H, m), 4,00 (1H, d), 4,31 (1H, dd), 7,68 (1H, d), 8,30 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 384.

***tert*-Бутил-(6a*R*)-3-бром-4-хлор-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



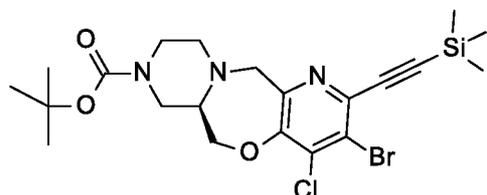
Раствор *tert*-бутил-(6a*R*)-3-бром-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (7,94 г, 20,65 ммоль) в THF (200 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 1 М раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития в THF/толуоле (31 мл, 30,98 ммоль). Раствору обеспечивали перемешивание в течение 0,5 часа при -40°C. Добавляли дополнительное количество 1 М раствора комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития в THF/толуоле (10 мл, 10 ммоль) и раствору обеспечивали перемешивание в течение 0,5 часа при -40°C. Добавляли гексахлорэтан (7,33 г, 30,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили при 0°C путем добавления водного насыщенного раствора хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с применением давления с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(6a*R*)-3-бром-4-хлор-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (6,8 г, 79%) в качестве белого сухого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,35 – 2,44 (1H, m), 2,72 – 2,83 (2H, m), 2,87 (1H, s), 3,02 – 3,13 (1H, m), 3,63 (2H, dd), 3,79 (1H, d), 3,88 (1H, dd), 4,08 (1H, d), 4,43 (1H, dd), 8,45 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 418.

***tert*-Бутил-(6a*R*)-3-бром-4-хлор-2-йод-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



Раствор *tert*-бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,562 г, 1,34 ммоль) в THF (50 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 1 М раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития в THF/толуоле (4,03 мл, 4,03 ммоль). Раствору обеспечивали перемешивание в течение 0,5 часа при -40°C. Затем добавляли диод (0,511 г, 2,01 ммоль) и реакционной смеси обеспечивали перемешивание при от -40°C до комнатной температуры в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество 1 М раствора комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития в THF/толуоле (4,03 мл, 4,03 ммоль) при -20°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили при 0°C путем добавления водного насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором и выпаривали. Полученный желтый остаток растворяли в DCM и высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. С помощью выпаривания получали неочищенный продукт в виде желтого клейкого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,66 г, 90%) в виде желтого клейкого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,46 (9H, s), 2,51 (1H, ddd), 2,72 – 2,92 (2H, m), 2,99 (1H, s), 3,15 – 3,31 (1H, m), 3,65 – 3,75 (2H, m), 3,78 – 3,87 (1H, m), 3,90 (1H, d), 4,02 (1H, d), 4,32 (1H, dt). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 544.

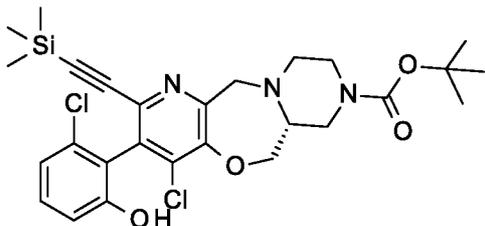
***tert*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*tert*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,645 г, 1,18 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,274 г, 0,24 ммоль) и йодид меди(I) (0,226 г, 1,18 ммоль) суспендировали в толуоле (11 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли этинилтриметилсилан (0,819 мл, 5,92 ммоль) и триэтиламин (0,33 мл, 2,37 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и

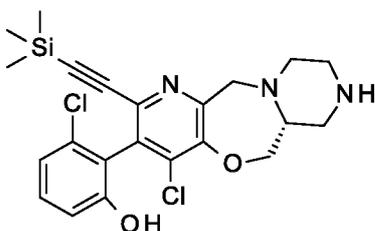
промывали с помощью диэтилового эфира. С помощью выпаривания получали неочищенный продукт в виде масла. Неочищенный продукт растворяли в DCM и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,375 г, 61%) в виде желтого клейкого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 544.

***трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,369 г, 0,72 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (0,247 г, 1,43 ммоль), 2 М водного карбоната натрия (1,075 мл, 2,15 ммоль) и 2-метил-THF (10 мл) дегазировали с применением азота в течение 15 минут. Добавляли RuPhos-Pd-G3 (0,060 г, 0,07 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (0,033 г, 0,07 ммоль) и реакционную смесь затем нагревали до 90°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры при отстаивании в течение ночи, добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором и высушивали путем пропускания через картридж фазового сепаратора. С помощью выпаривания получали неочищенный продукт в виде желтого клейкого вещества. Неочищенный продукт затем очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и выпаривали с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,16 г, 39%) в виде желтой пены. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 562.

**3-Хлор-2-[(6*aR*)-4-хлор-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенол**



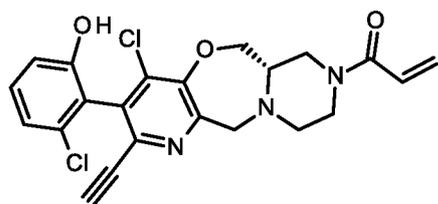
*трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(триметилсилил)этинил]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (0,156 г, 0,28 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли TFA (2,12 мл, 27,73 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа затем нагревали при 60°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(6*aR*)-4-хлор-2-[(триметилсилил)этинил]-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (0,153 г, >100%) в виде желтой пены. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 462.

**3-Хлор-2-[(6*aR*)-4-хлор-2-этинил-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенол**



Суспензию 3-хлор-2-[(6*aR*)-4-хлор-2-[(триметилсилил)этинил]-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (0,155 г, 0,34 ммоль) и карбонат калия (0,139 г, 1,01 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду к реакционной смеси и полученный раствор очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(6*aR*)-4-хлор-2-этинил-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (0,164 г, >100%) в виде желтой пены. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 390.

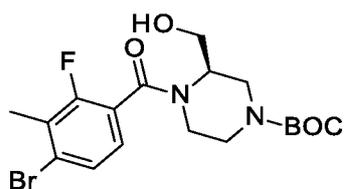
**Поворотный изомер 1, пример 87, и поворотный изомер 2, пример 88, 1-[(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-этинил-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-ил}проп-2-ен-1-она**



К суспензии 3-хлор-2-[(6*aR*)-4-хлор-2-этинил-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (0,164 г, 0,42 ммоль) и DIPEA (0,095 мл, 0,55 ммоль) в DCM (2 мл) и DMF (0,5 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли акрилоилхлорид (0,037

мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выпаривали (водяная баня, 40°C) с получением желтого масла. Данное масло растворяли в холодном 7 н. NH<sub>3</sub>/MeOH (10 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. С помощью выпаривания при 40°C получали неочищенный продукт в желтом растворе DMF. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters CSH C18 OBD, 30 x 100 мм id, размер частиц 5 микрон) с применением смесей воды (содержащей 1% по объему NH<sub>4</sub>OH (28-30% в H<sub>2</sub>O)) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Пологий градиент: от 10 до 30% MeCN. Обнаружение с помощью УФ при 254 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(6a*R*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-с]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,018 г, 10%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,75 (1H, td), 2,91 (2H, dd), 3,02 (1H, s), 3,24 (1H, d), 3,58 (1H, s), 3,79 – 3,98 (3H, m), 4,17 (2H, d), 4,52 (1H, s), 5,74 (1H, d), 6,14 (1H, d), 6,71 – 6,92 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,24 (1H, t), 10,01 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 444. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(6a*R*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-с]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,047 г, 25%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,76 (1H, s), 2,94 (2H, d), 3,16 (1H, s), 3,30 (1H, s), 3,75 – 4,05 (4H, m), 4,1 – 4,27 (2H, m), 4,55 (1H, s), 5,72 (1H, s), 6,14 (1H, d), 6,84 (1H, s), 6,92 (1H, d), 6,96 – 7,04 (1H, m), 7,27 (1H, t), 9,98 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 444.

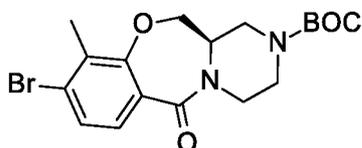
***трет*-Бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2-фтор-3-метилбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



DIPEA (33,7 мл, 193,10 ммоль) добавляли к 4-бром-2-фтор-3-метилбензойной кислоте (15 г, 64,37 ммоль), *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (13,92 г, 64,37 ммоль) и НАТУ (36,70 г, 96,55 ммоль) в DMF (200 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл), последовательно промывали с помощью 0,5 М лимонной кислоты (500 мл x 3), воды (500 мл x 3) и насыщенного солевого раствора (500 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством кристаллизации из EtOAc/MeCN (200 мл) (соотношение 100:1) с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2-фтор-3-метилбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (26,7 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,38 (9H, s), 2,28 (3H,

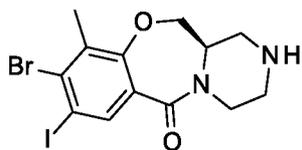
d), 2,64 – 3,01 (3H, m), 3,04 – 3,24 (1H, m), 3,44 – 3,24 (1H, m), 3,82 – 3,88(1H, m), 3,92 – 4,12 (1H, m), 4,18 – 4,56 (1H, m), 4,76 – 4,98 (1H, m), 7,13 – 7,19 (1H, m), 7,51 – 7,61 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+Na]<sup>+</sup> = 453.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-10-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



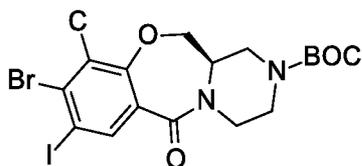
Гидрид натрия (5,56 г, 139,11 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2-фтор-3-метилбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (20 г, 46,37 ммоль) в DMF (200 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Образовавшийся осадок собирали посредством фильтрации, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (16 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,29 (3H, s), 3,38 – 3,50 (2H, m), 3,53 (2H, d), 3,62 – 3,77 (1H, m), 3,77 – 3,94 (2H, m), 4,23 (2H, d), 7,37 (1H, d), 7,46 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M-Вос]<sup>+</sup> = 355.

**(12*aR*)-9-Бром-8-йод-10-метил-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-он**



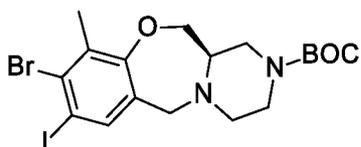
1-Йодпирролидин-2,5-дион (16,41 г, 72,94 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (10 г, 24,31 ммоль) в концентрированной серной кислоте (50 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и подщелачивали с помощью 2 М NaOH. Смесь разбавляли с помощью DCM (500 мл) и последовательно промывали с помощью 2 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 мл x 2), насыщенного солевого раствора (500 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением продукта (12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (6,7 г, 63%) в виде красного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,41 (3H, s), 2,64 – 2,83 (2H, m), 2,84 – 3,01 (2H, m), 3,43 – 3,68 (2H, m), 3,72 – 3,84 (2H, m), 4,13 (1H, dd), 4,59 (1H, t), 8,02 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 437.

*трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат



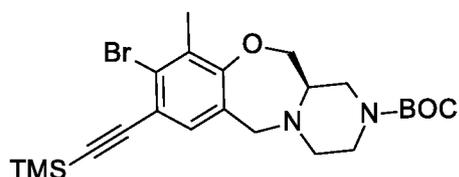
Ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,87 мл, 12,35 ммоль) добавляли к (12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-ону (4,5 г, 10,3 ммоль) и триэтиламину (4,31 мл, 30,89 ммоль) в DCM (50 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и промывали водой (100 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (5,2 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,42 (3H, s), 3,41 – 3,60 (4H, m), 3,66 – 3,79 (1H, m), 3,80 – 3,97 (2H, m), 4,25 (2H, d), 7,96 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ = 481.

*трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат



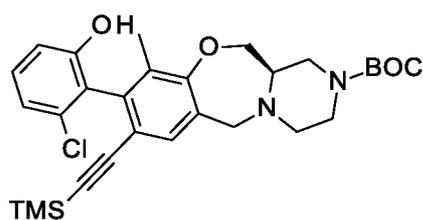
*трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (3 г, 5,58 ммоль) добавляли к 1 М раствору комплекса боран-THF в THF (30 мл, 30 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (30 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-8-йод-10-метил-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2,9 г, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,40 – 2,43 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,69 – 2,96 (3H, m), 3,17 – 3,30 (1H, m), 3,43 (1H, d), 3,52 – 3,76 (3H, m), 3,84 (1H, d), 4,21 (1H, dd), 7,56 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 523.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-метил-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Триэтиламин (1,598 мл, 11,47 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-йод-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1,5 г, 2,87 ммоль), этинилтриметилсилану (1,126 г, 11,47 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладию(0) (0,331 г, 0,29 ммоль) и йодиду меди(I) (0,546 г, 2,87 ммоль) в толуоле (20 мл) в атмосфере азота в запаянной пробирке. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 6 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-метил-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,1 г, 78%) в виде коричневой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 0,27 (9H, s), 1,46 (9H, s), 2,35 (3H, s), 2,38 – 2,47 (1H, m), 2,70 – 2,99 (3H, m), 3,21 – 3,36 (1H, m), 3,51 (1H, d), 3,57 – 3,76 (3H, m), 3,89 (1H, d), 4,24 (1H, d), 7,22 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 493.

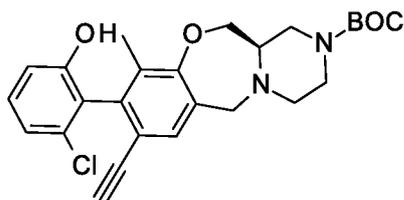
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-метил-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор карбоната калия (252 мг, 1,82 ммоль) в воде (4 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-метил-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (900 мг, 1,82 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (943 мг, 5,47 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (139 мг, 0,18 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (85 мг, 0,18 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 80% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния

с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-метил-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,57 г, 58%) в виде коричневой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) -0,06 (9H, s), 1,40 (9H, s), 1,85 (3H, s), 2,22 – 2,41 (1H, m), 2,58 – 2,87 (4H, m), 2,97 – 3,12 (1H, m), 3,50 – 3,71 (3H, m), 3,71 – 3,84 (1H, m), 4,29 (1H, d), 6,81 – 6,92 (1H, m), 6,92 – 7,01 (1H, m), 7,18 (1H, t), 7,24 (1H, s), 9,60 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 541.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2258 мг, 6,93 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-метил-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (750 мг, 1,39 ммоль) в MeOH (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния и растворяли в EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (50 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,6 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 1,81 (3H, s), 2,31 (1H, t), 2,56 – 2,88 (3H, m), 2,90 – 3,12 (1H, m), 3,45 – 3,59 (1H, m), 3,59 – 3,69 (3H, m), 3,72 – 3,81 (1H, m), 4,29 (1H, d), 5,76 (1H, s), 6,83 – 6,91 (1H, m), 6,93 – 7,00 (1H, m), 7,14 – 7,26 (1H, m), 7,26 – 7,35 (1H, m), 9,60 – 9,76 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 469.

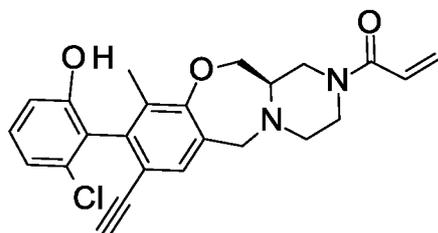
**3-Хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-10-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (550 мг, 1,17 ммоль) добавляли к TFA (1 мл, 12,98 ммоль) в DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт

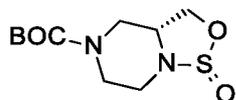
элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-10-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол (0,32 г, 74%) в виде коричневого твердого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,82 (3H, d), 2,20 – 2,33 (2H, m), 2,55 – 2,70 (1H, m), 2,70 – 2,89 (4H, m), 3,44 – 3,61 (2H, m), 3,62 – 3,73 (2H, m), 4,13 – 4,28 (1H, m), 6,81 – 6,92 (1H, m), 6,92 – 7,04 (1H, m), 7,14 – 7,30 (2H, m) два способных к обмену протона не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 369.

**Поворотный изомер 1, пример 89, и поворотный изомер 2, пример 90, 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



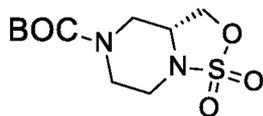
Акрилоилхлорид (66,2 мг, 0,73 ммоль) добавляли к DIPEA (142 мкл, 0,81 ммоль) и 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-10-метил-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (300 мг, 0,81 ммоль) в DMF (6 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого клейкого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка XBridge Shield RP18 OBD, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей воды (содержащей 10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,055 г, 16%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,82 (3H, s), 2,23 – 2,44 (1H, m), 2,59 – 2,75 (1H, m), 2,75 – 2,92 (2H, m), 2,95 – 3,15 (1H, m), 3,47 – 3,60 (1H, m), 3,61 – 3,82 (3H, m), 3,82 – 3,96 (1H, m), 3,95 – 4,19 (1H, m), 4,34 (1H, t), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,71 – 6,92 (2H, m), 6,96 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,28 (1H, s), 9,68 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 423. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,058 г, 17%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,82 (3H, s), 2,25 – 2,44 (1H, m), 2,62 – 2,76 (1H, m), 2,76 – 2,93 (2H, m), 2,94 – 3,15 (1H, m), 3,50 – 3,70 (2H, m), 3,71 (1H, s), 3,75 – 3,95 (2H, m), 3,95 – 4,15 (1H, m), 4,34 (1H, t), 5,69 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,72 – 6,92 (2H, m), 6,95 (1H, d), 7,18 (1H, t), 7,29 (1H, s), 9,66 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 423.

***трет*-Бутил-(3*aR*)-1-оксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^4$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пиазин-5(3*H*)-карбоксилат**



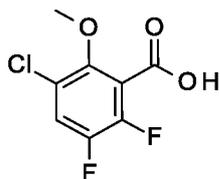
Хлорид тионила (14,17 мл, 194,19 ммоль) добавляли по каплям к имидазолу (43,9 г, 644,99 ммоль) в DCM (180 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (15 г, 69,35 ммоль) в DCM (180 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(3*aR*)-1-оксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^4$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пиазин-5(3*H*)-карбоксилата (11,4 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. Получали (3*R*)-4-(4-бром-5-хлор-2,3-дифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (2,3 г, 27%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,46 (9H, s), 2,67 – 2,70 (1H, m), 2,81 – 2,90 (1H, m), 2,95 – 3,01 (1H, m), 3,23 – 3,40 (1H, m), 3,59 – 3,62 (1H, m), 3,87 – 3,92 (1H, m), 4,19 – 4,23 (1H, m), 4,43 – 4,62 (1H, m), 4,76 – 4,90 (1H, m). масса/заряд: [M-tBu]<sup>+</sup> = 207.

***трет*-Бутил-(3*aR*)-1,1-диоксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^6$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пиазин-5(3*H*)-карбоксилат**



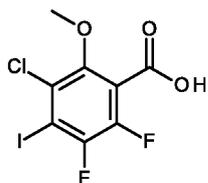
Раствор периодата натрия (12,08 г, 56,5 ммоль) в воде (100 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(3*aR*)-1-оксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^4$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пиазин-5(3*H*)-карбоксилата (11,4 г, 43,46 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) и этилацетате (50 мл) при 0°C с последующим добавлением хлорида рутения(III) (0,018 г, 0,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-*трет*-бутил-(3*aR*)-1,1-диоксотетрагидро-1*H*-1 $\lambda^6$ -[1,2,3]оксатиазоло[3,4-*a*]пиазин-5(3*H*)-карбоксилата (9,5 г, 79%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,48 (9H, s), 2,96 – 3,05 (2H, m), 3,13 – 3,20 (1H, m), 3,45 – 3,60 (1H, m), 3,64 – 3,72 (1H, m), 4,08 – 4,12 (1H, m), 4,24 – 4,31 (2H, m), 4,64 – 4,70 (1H, m).

**3-Хлор-5,6-дифтор-2-метоксибензойная кислота**



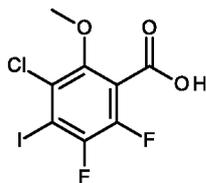
1-Хлорпирролидин-2,5-дион (51,50 г, 385,37 ммоль) добавляли к 2,3-дифтор-6-метоксибензойной кислоте (29 г, 154,15 ммоль) в DMF (300 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и последовательно промывали насыщенным соевым раствором (400 мл x 6). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 50% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-5,6-дифтор-2-метоксибензойной кислоты (20 г, 58%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,50 – 4,04 (3H, s), 7,13 – 8,24 (1H, d) один способный к обмену протон не наблюдали.

### 3-Хлор-5,6-дифтор-4-йод-2-метоксибензойная кислота



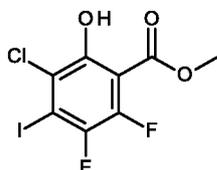
1 M раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития в THF/толуоле (162 мл, 161,75 ммоль) добавляли к 3-хлор-5,6-дифтор-2-метоксибензойной кислоте (9 г, 40,44 ммоль) в THF (120 мл) при -40°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 30 минут. Дийод (41,1 г, 161,75 ммоль) в THF (20 мл) затем добавляли к смеси при -40°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 5). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 5 до 60% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-5,6-дифтор-4-йод-2-метоксибензойной кислоты (7 г, 50%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,82 (3H, s) один способный к обмену протон не наблюдали.

### 3-Хлор-5,6-дифтор-2-гидрокси-4-йодбензойная кислота



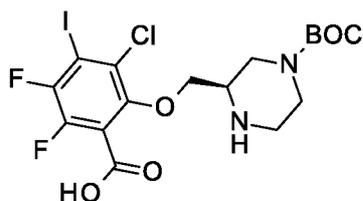
1 М раствор комплекса трехбромистого бора в DCM (20,09 мл, 20,09 ммоль) добавляли к 3-хлор-5,6-дифтор-4-йод-2-метоксибензойной кислоте (7 г, 20,09 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 3-хлор-5,6-дифтор-2-гидрокси-4-йодбензойной кислоты (5 г, 74%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

#### Метил-3-хлор-5,6-дифтор-2-гидрокси-4-йодбензоат



Концентрированную серную кислоту (0,797 мл, 14,95 ммоль) добавляли к 3-хлор-5,6-дифтор-2-гидрокси-4-йодбензойной кислоте (5 г, 14,95 ммоль) в MeOH (150 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-3-хлор-5,6-дифтор-2-гидрокси-4-йодбензоата (3,6 г, 69%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,90 (3H, s), 11,06 (1H, s).

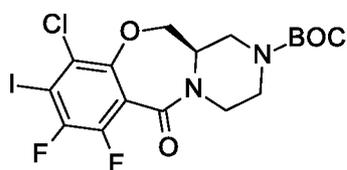
#### 2-[[2*R*]-4-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метокси}-3-хлор-5,6-дифтор-4-йодбензойная кислота



Гидрид натрия (0,826 г, 20,66 ммоль) добавляли по каплям к метил-3-хлор-5,6-дифтор-2-гидрокси-4-йодбензоату (2,4 г, 6,89 ммоль) и *трет*-бутил-(3*aR*)-1,1-диоксотетрагидро-1*H*-1*λ*<sup>6</sup>-[1,2,3]оксаиазоло[3,4-*a*]пиперазин-5(3*H*)-карбоксилату (5,75 г, 20,66 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C.

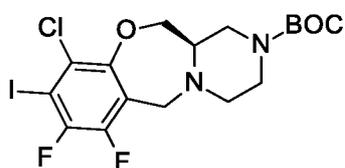
Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл x 3). Органические слои объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл), затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 5 до 40% MeCN в воде (0,1% TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 2-{[(2*R*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метокси}-3-хлор-5,6-дифтор-4-йодбензойной кислоты (1,5 г, 41%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,37 (9H, s), 2,14 (1H, d), 2,73 – 2,76 (2H, m), 2,89 – 2,96 (2H, m), 3,08 – 3,20 (2H, m), 3,64 – 3,78 (1H, m), 3,85 – 4,26 (2H, m) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ = 477.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



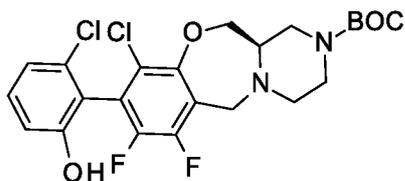
DIPEA (0,738 мл, 4,22 ммоль) добавляли к (2-{[(2*R*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-2-ил]метокси}-3-хлор-5,6-дифтор-4-йодбензойной кислоте (750 мг, 1,41 ммоль) и HATU (1071 мг, 2,82 ммоль) в DMF (4 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 150 мл). Органические слои объединяли и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (5 x 100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (660 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,46 – 3,50 (1H, m), 3,60 – 3,74 (3H, m), 3,74 – 4,16 (3H, m), 4,22 – 4,30 (2H, m). масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ = 459.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



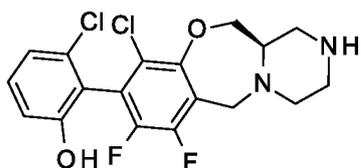
1 М раствор комплекса боран-THF в THF (6 мл, 6 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (650 мг, 1,26 ммоль) в THF (6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 5 до 80% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (500 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,38 (9H, s), 2,35 – 2,42 (1H, m), 2,78 – 2,88 (3H, m), 3,10 – 3,25 (1H, m), 3,56 – 3,60 (2H, m), 3,70 – 3,80 (2H, m), 3,93 – 3,96 (1H, m), 4,35 – 4,40 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 501.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



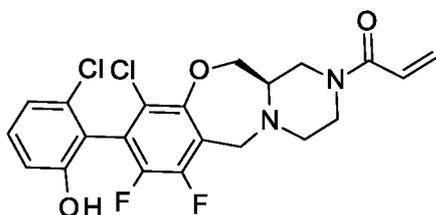
*трет*-Бутил-(12a*R*)-10-хлор-7,8-дифтор-9-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (450 мг, 0,9 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (465 мг, 2,7 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (75 мг, 0,09 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191 мг, 1,80 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибибензил (84 мг, 0,18 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (16 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) (соотношение 4:1), затем запаивали в пробирке для обработки микроволновым излучением. Реакцию нагревали до 120°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 5 до 50% MeCN в воде (0,1% TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (374 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 2,87 – 3,06 (2H, m), 3,14 – 3,20 (2H, m), 3,66 – 4,04 (4H, m), 4,28 – 4,31 (2H, m), 4,58 – 4,63 (1H, m), 6,94 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,32 (1H, t), 10,28 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 501.

**3-Хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-7,8-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (364 мг, 0,73 ммоль) в DCM (5 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-7,8-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (290 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,75 – 2,80 (1H, m), 2,86 – 2,90 (1H, m), 2,97 – 3,17 (3H, m), 3,27 – 3,41 (3H, m), 3,87 – 4,09 (3H, m), 4,47 (1H, d), 6,99 (2H, d), 7,31 (1H, d), 10,24 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 401.

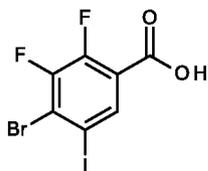
**Поворотный изомер 1, пример 91, и поворотный изомер 2, пример 92, 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



DIPEA (609 мкл, 3,49 ммоль) и акрилоилхлорид (63,2 мг, 0,70 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-7,8-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (280 мг, 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и очищали непосредственно посредством препаративной HPLC (колонка: колонка Xselect CSH OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 35 В до 45 В за 9 мин.; 254; 220 нм) и MeCN в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,041 г, 12%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,80 – 2,82 (1H, m), 2,91 – 2,95 (2H, m), 3,23 – 3,28 (2H, m), 3,74 – 3,98 (3H, m), 4,02 – 4,05 (2H, m), 4,45 – 4,50 (1H, m), 5,70 – 5,72 (1H, m), 6,18 – 7,21 (1H, m), 6,65 – 6,93 (1H, m), 6,99 (2H, d), 7,30 (1H, t), 10,45 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 455. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-

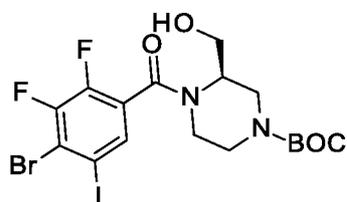
гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,074 г, 23%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,80 – 2,82 (1H, m), 2,91 – 2,93 (2H, m), 3,23 – 3,26 (2H, m), 3,74 – 3,98 (3H, m), 4,02 – 4,23 (2H, m), 4,45 – 4,50 (1H, m), 5,70 – 5,73 (1H, m), 6,13 – 6,17 (1H, m), 6,65 – 6,93 (1H, m), 6,99 (2H, d), 7,30 (1H, t), 10,45 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 455.

#### 4-Бром-2,3-дифтор-5-йодбензойная кислота



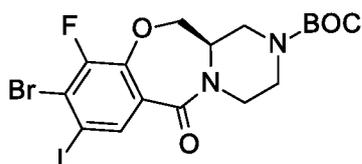
1-Йодпирролидин-2,5-дион (57,0 г, 253,16 ммоль) добавляли к 4-бром-2,3-дифторбензойной кислоте (40 г, 168,78 ммоль) и концентрированной серной кислоте (160 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 400 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 4-бром-2,3-дифтор-5-йодбензойной кислоты (60 г, 98%) в виде белого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 8,04 – 8,19 (1H, m), 11,06 (1H, s). масса/заряд: ES- [M-H]<sup>-</sup> = 361.

#### *трет*-Бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2,3-дифтор-5-йодбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат



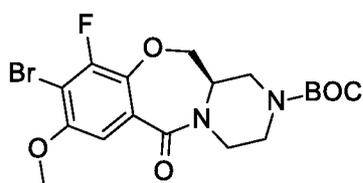
DIPEA (72,2 мл, 413,34 ммоль) добавляли по каплям к 4-бром-2,3-дифтор-5-йодбензойной кислоте (50 г, 137,78 ммоль), *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (29,8 г, 137,78 ммоль) и NATU (79,0 г, 206,67 ммоль) в DMF (500 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (1000 мл), последовательно промывали водой (1000 мл) и насыщенным солевым раствором (750 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2,3-дифтор-5-йодбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (70 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. 1Н ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,38 (9H, s), 3,05 – 3,24 (2H, m), 3,40 – 3,68 (3H, m), 3,69 – 3,90 (1H, m), 4,17 – 4,55 (2H, m), 4,77 – 5,00 (1H, m), 8,11 – 8,28 (1H, m), один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 561.

*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат



Гидрид натрия (8,55 г, 213,84 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2,3-дифтор-5-йодбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (60 г, 106,92 ммоль) в DMF (600 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (1000 мл), последовательно промывали водой (1000 мл) и насыщенным соевым раствором (750 мл x 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (42 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,38 – 3,55 (3H, m), 3,61 – 3,81 (2H, m), 3,84 – 3,97 (1H, m), 3,98 – 4,09 (1H, m), 4,31 – 4,42 (2H, m), 8,00 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 541.

*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат

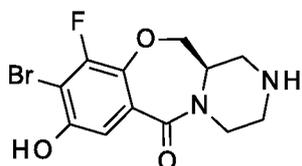


Йодид меди(I) (0,352 г, 1,85 ммоль) добавляли к

*трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-йод-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пипразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (10 г, 18,48 ммоль), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-бис(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)этандиамиду (0,607 г, 1,85 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,06 г, 55,44 ммоль) в MeOH (160 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), последовательно промывали водой (150 мл) и насыщенным соевым раствором (150 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(*R*)-9-бром-10-фтор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пипразино[2,1-

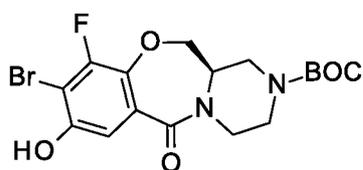
c][1,4]оксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (3,9 г, 47%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,42 – 3,67 (5H, m), 3,83 – 3,86 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,92 – 4,01 (1H, m), 4,17 – 4,30 (2H, m), 7,11 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 445.

**(12a*R*)-9-Бром-10-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-  
c][1,4]бензоксазепин-6-он**



1 М раствор трехбромистого бора в DCM (62,9 мл, 62,88 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (3,5 г, 7,86 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (25 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением ((12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она (2,5 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 3,21 – 3,25 (3H, m), 3,33 – 3,50 (1H, m), 3,73 – 3,84 (1H, m), 3,84 – 3,95 (1H, m), 4,01 – 4,12 (1H, m), 4,13 – 4,27 (2H, m), 7,28 (1H, s), 9,11 – 9,19 (1H, s), 9,19 – 9,30 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 331.

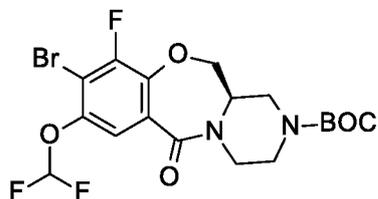
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-  
пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1,648 г, 7,55 ммоль) добавляли к (12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-ону (2,5 г, 7,55 ммоль) и триэтиламину (6,31 мл, 45,30 ммоль) в DCM (75 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), последовательно промывали с помощью 5% водной лимонной кислоты (200 мл x 2) и насыщенного солевого раствора (200 мл x 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,7 г, 52%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 3,30 – 3,31 (2H, m), 3,43 – 3,52 (2H, m), 3,52 – 3,60 (1H,

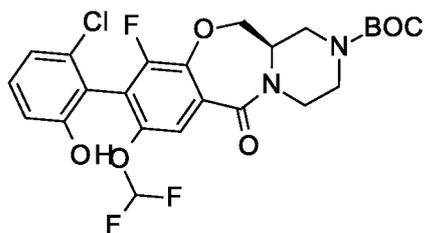
m), 3,68 – 3,90 (1H, m), 3,92 – 4,01 (1H, m), 4,12 – 4,25 (2H, m), 7,02 (1H, s), 10,76 – 10,81 (1H, m).  
масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-8-(дифторметокси)-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Дифторметила трифлат (0,791 мл, 6,26 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (900 мг, 2,09 ммоль) и 6 М КОН (8 мл, 48,00 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (8 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл), последовательно промывали водой (50 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-(дифторметокси)-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (950 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,50 (9H, s), 3,53 – 3,70 (3H, m), 3,71 – 3,78 (1H, m), 3,80 – 3,88 (1H, m), 3,90 – 4,02 (1H, m), 4,10 – 4,15 (1H, m), 4,28 – 4,35 (1H, m), 4,35 – 4,49 (1H, m), 6,36 – 6,80 (1H, m), 7,57 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M-tBu]<sup>+</sup> = 425.

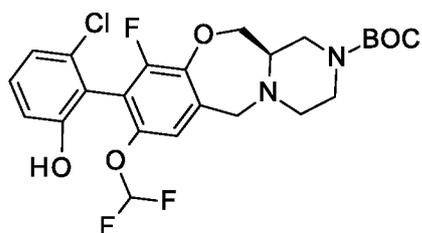
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (87 мг, 0,19 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (156 мг, 0,19 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-(дифторметокси)-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (900 мг, 1,87 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (645 мг, 3,74 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (517 мг, 3,74 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) (соотношение 4:1) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь очищали непосредственно посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-6-оксо-

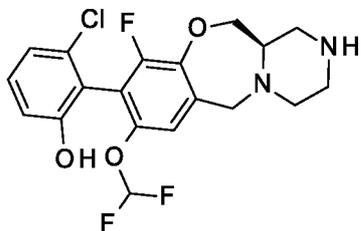
3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (380 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 3,40 – 3,61 (3H, m), 3,69 – 3,83 (2H, m), 3,94 – 4,13 (2H, m), 4,32 – 4,44 (2H, m), 6,90 – 6,95 (1H, m), 7,00 – 7,05 (1H, m), 7,11 – 7,32 (2H, m), 7,42 (1H, s), 10,20 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ = 473.

***трет*-Бутил-(12а*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



1 М раствор комплекса боран-THF в THF (4 мл, 4 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12а*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (350 мг, 0,66 ммоль) в THF (4 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(12а*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (320 мг, 94%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,29 – 2,41 (1H, m), 2,63 – 2,87 (4H, m), 2,99 – 3,09 (1H, m), 3,57 – 3,66 (2H, m), 3,70 – 3,78 (1H, m), 3,84 – 3,95 (1H, m), 4,29 – 4,34 (1H, m), 6,47 – 6,59 (1H, m), 6,87 – 6,94 (1H, m), 6,95 – 6,99 (1H, m), 7,01 – 7,04 (1H, m), 7,21 – 7,29 (1H, m), 10,06 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 515.

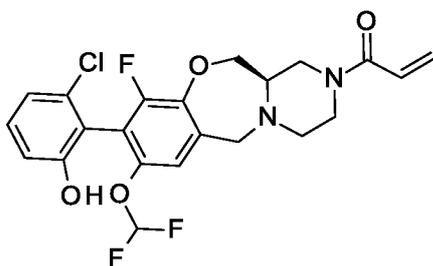
**3-Хлор-2-[(12а*R*)-8-(дифторметокси)-10-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



TFA (0,8 мл, 10,38 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12а*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (350 мг, 0,68 ммоль) в DCM (4 мл) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с

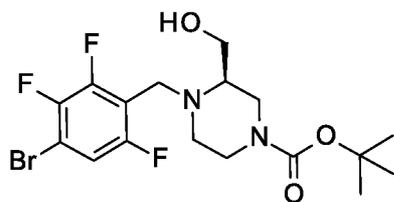
применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12aR)-8-(дифторметокси)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (230 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 – 2,37 (2H, m), 2,59 – 2,71 (2H, m), 2,72 – 2,88 (3H, m), 3,60 – 3,69 (2H, m), 3,76 – 3,85 (1H, m), 4,19 – 4,32 (1H, m), 6,88 – 6,93 (1H, m), 6,95 – 6,99 (1H, m), 6,99 – 7,04 (2H, m), 7,22 – 7,29 (1H, m) два способных к обмену протона не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 415.

**Поворотный изомер 1, пример 93, и поворотный изомер 2, пример 94, 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она**



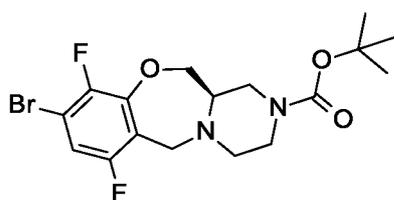
DIPEA (185 мкл, 1,06 ммоль) и акрилоилхлорид (48,0 мг, 0,53 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(12aR)-8-(дифторметокси)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (220 мг, 0,53 ммоль) в DMF (2,5 мл) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и фильтровали через микрофильтрационную мембрану. Фильтрат очищали посредством колонки для препаративной HPLC: колонка Xselect CSH OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 26 В до 36 В за 9 мин.; 254; 220 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (0,036 г, 14%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,34 – 2,45 (1H, m), 2,63 – 2,92 (H, m), 2,97 – 3,12 (1H, m), 3,62 – 3,71 (1H, m), 3,73 – 3,82 (1H, m), 3,83 – 3,98 (2H, m), 3,98 – 4,16 (1H, m), 4,30 – 4,45 (1H, m), 5,62 – 5,76 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,77 – 7,18 (5H, m), 7,25 (1H, t), 10,09 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 469. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (0,048 г, 19%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,36 – 2,45 (1H, m), 2,69 – 2,78 (1H, m), 2,76 – 2,98 (2H, m), 2,94 – 3,13 (1H, m), 3,60 – 3,69 (1H, m), 3,69 – 3,83 (1H, m), 3,83 – 3,97 (2H, m), 3,96 – 4,10 (1H, m), 4,33 – 4,47 (1H, m), 5,62 – 5,75 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,74 – 7,16 (5H, m), 7,25 (1H, t), 10,07 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 469.

***трет*-Бутил-(3*R*)-4-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



Раствор 4-бром-2,3,6-трифторбензальдегида (5 г, 20,92 ммоль), *трет*-бутил-(*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (5,43 г, 25,11 ммоль) и уксусной кислоты (0,12 мл, 2,09 ммоль) в DCM (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Добавляли натрия триацетоксигидроборат (8,87 г, 41,84 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, добавляли дополнительное количество натрия триацетоксигидробората (4,4 г, 20,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 17 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения вспенивания, затем органический слой последовательно промывали водой (125 мл) и насыщенным солевым раствором (125 мл). Органический слой высушивали с помощью картриджа для фазового разделения, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (9,67 г, >100%) в виде бледно-желтого клейкого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,45 (9H, s), 2,26 – 2,49 (2H, m), 2,56 (1H, s), 2,67 – 2,83 (1H, m), 3,03 – 3,18 (1H, m), 3,31 (1H, dd), 3,53 – 3,76 (4H, m), 3,92 (1H, dd), 4,03 (1H, d), 7,13 (1H, ddd), масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 439.

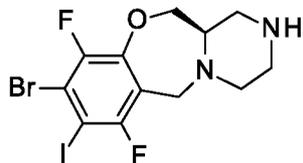
***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-7,10-дифтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Гидрид натрия (1,3 г, 33,02 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(3*R*)-4-[(4-бром-2,3,6-трифторфенил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (9,67 г, 22,01 ммоль) в THF (220 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия (1 г), затем смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой (150 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 300 мл), органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл). Органический слой высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до

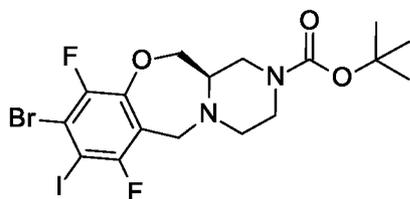
сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (8,7 г, 94%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,46 (9H, s), 2,47 (1H, ddd), 2,78 – 2,87 (2H, m), 2,95 (1H, s), 3,24 (1H, ddd), 3,6 – 3,78 (3H, m), 3,82 (1H, dd), 4,01 (1H, dd), 4,30 (1H, dd), 7,00 (1H, dd).

**(12a*R*)-9-Бром-7,10-дифтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин**



Концентрированную H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 мл) медленно добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (8,7 г, 20,75 ммоль), добавление сопровождалось экзотермическим эффектом. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. 1-Йодпирролидин-2,5-дион (9,3 г, 41,5 ммоль) добавляли частями в течение периода, составляющего 5 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь медленно выливали на лед (150 мл), затем смесь помещали в охлаждающую баню с ледяной водой и медленно доводили до pH 10 с помощью NaOH (25% раствор, 300 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 400 мл), органические экстракты объединяли, последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением (12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (8,28 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,33 – 2,47 (2H, m), 2,65 – 2,93 (5H, m), 3,65 – 3,76 (1H, m), 3,82 – 3,96 (2H, m), 4,33 (1H, dd), NH не проявился. масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 445.

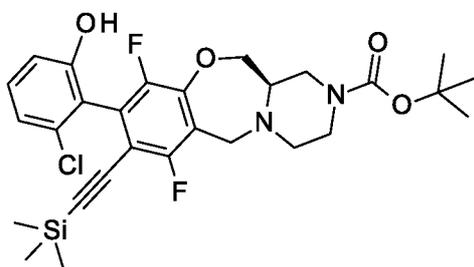
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Ди-*трет*-бутил-дикарбонат (6,09 г, 27,91 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-8-йод-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепина (8,28 г, 18,6 ммоль) и триэтиламина (7,8 мл, 55,81 ммоль) в DCM (300 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь последовательно промывали водой (400 мл), и насыщенным солевым раствором (400 мл),

органический слой отделяли, высушивали с помощью картриджа для фазового разделения, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-7,10-дифтор-8-йод-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (6,26 г, 62%) в виде кремовой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,45 (9H, s), 2,49 (1H, ddd), 2,84 (2H, dddd), 2,99 (1H, s), 3,26 (1H, ddd), 3,71 (3H, ddd), 3,84 (1H, dd), 4,06 (1H, dd), 4,31 (1H, dd), масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 545.

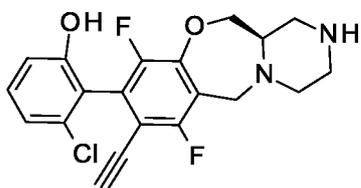
**Поворотные изомеры 1 и 2 *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,10-дифтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата**



Карбонат калия (1,5 г, 11,17 ммоль), RuPhos Pd G3 (0,312 г, 0,37 ммоль), дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,174 г, 0,37 ммоль), и (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (1,3 г, 7,45 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-7,10-дифтор-8-йод-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,92 г, 3,72 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (6 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (75 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 125 мл). Объединенные органические слои высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,10-дифтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,150 г) в виде красной пены. Разделение стабильных атропоизомеров проводили с применением следующих условий SFC: колонка: Chiralpak IC 20 x 250 мм, 5 микрон. Подвижная фаза: 15% MeOH + 0,1% NH<sub>3</sub> / 85% scCO<sub>2</sub>. Скорость потока: 60 мл/мин. BPR = 120 бар. Температура колонки: 40°C для получения сперва поворотного изомера 1 (401 мг), который дополнительно очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,10-дифтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-

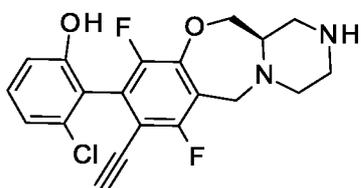
карбоксилата (338 мг, 16%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 0,03 (9H, s), 1,47 (9H, s), 2,42 – 2,63 (1H, m), 2,86 (3H, ddd), 3,21 (1H, ddd), 3,63 – 3,84 (3H, m), 3,90 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 4,35 (1H, dd), 5,30 (1H, brd), 6,89 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 7,23 (1H, t), масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 563. Далее получали поворотный изомер 2 *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,10-дифтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (326 мг, 15%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 0,03 (9H, s), 1,47 (9H, s), 2,46 – 2,6 (1H, m), 2,75 – 3,1 (3H, m), 3,23 (1H, ddd), 3,76 (3H, dd), 3,91 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 4,33 (1H, dd), 4,93 (1H, brs), 6,88 (1H, dd), 7,08 (1H, dd), 7,23 (1H, t), масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 563.

**Поворотный изомер 1 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-7,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола**



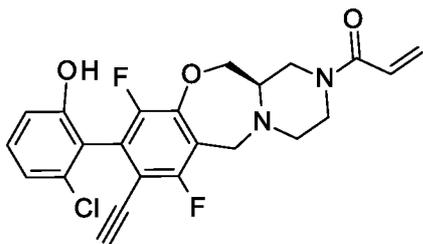
TFA (1,2 мл, 16,21 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,10-дифтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (338 мг, 0,6 ммоль) в DCM (2,5 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-7,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (146 мг, 62%) в виде кремового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,38 – 2,51 (2H, m), 2,57 – 2,93 (5H, m), 3,6 – 3,86 (3H, m), 3,97 (1H, s), 4,28 (1H, d), 6,75 (1H, d), 6,83 (1H, d), 7,10 (1H, t), 9,95 (1H, s), NH не проявился, масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 391.

**Поворотный изомер 2 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-7,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола**



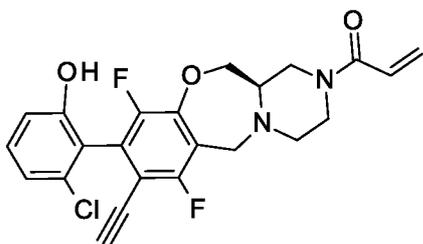
TFA (1,2 мл, 16,21 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,10-дифтор-8-[(триметилсилил)этинил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (326 мг, 0,58 ммоль) в DCM (2,5 мл). Полученный суспендираванный материал перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, градиент от 10 до 40%. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-7,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (190 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,58 (2H, d), 2,71 – 3,09 (5H, m), 3,86 (3H, dd), 4,20 (1H, s), 4,42 (1H, d), 6,91 (1H, d), 7,00 (1H, d), 7,25 (1H, t), 10,08 (1H, s), NH не проявился. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 391.

**Поворотный изомер 1 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 95**



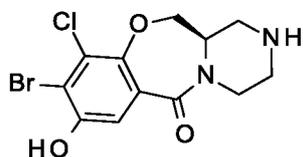
Акрилоилхлорид (33,4 мкл, 0,41 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 3-хлор-2-[(12a*R*)-8-этинил-7,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (146 мг, 0,37 ммоль) и DIPEA (85 мкл, 0,49 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выпаривали (поддерживая температуру водяной бани ниже 40°C), остаток растворяли в холодном 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 40 минут. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, градиент 25-60%. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (74 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO) 2,44 – 2,54 (1H, m), 2,70 (1H, dd), 2,81 – 3,2 (3H, m), 3,79 – 4,06 (4H, m), 4,15 (1H, d), 4,23 (1H, s), 4,51 (1H, t), 5,71 (1H, t), 6,14 (1H, d), 6,78 – 6,9 (1H, m), 6,92 (1H, dd), 7,00 (1H, dd), 7,27 (1H, t), 10,07 (1H, s), масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 445.

**Поворотный изомер 2 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 96**



Акрилоилхлорид (43,4 мкл, 0,53 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 3-хлор-2-[(12aR)-8-этинил-7,10-дифтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (190 мг, 0,49 ммоль) и DIPEA (110 мкл, 0,63 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь выпаривали (поддерживая температуру водяной бани ниже 40°C), остаток растворяли в холодном 1 М NH<sub>3</sub>/MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов, градиент 30-60%. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-7,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (99 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,4 – 2,55 (1H, m), 2,69 – 2,78 (1H, m), 2,84 – 3,2 (3H, m), 3,82 – 4,04 (4H, m), 4,08 – 4,19 (1H, m), 4,19 (1H, s), 4,39 – 4,57 (1H, m), 5,71 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,76 – 6,89 (1H, m), 6,91 (1H, dd), 6,95 – 7,03 (1H, m), 7,26 (1H, t), 10,00 (1H, s), масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 445.

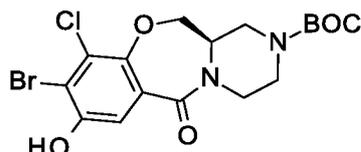
**(12aR)-9-Бром-10-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-он**



1 М раствор трехбромистого бора в DCM (59,8 мл, 59,77 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (4,6 г, 9,96 ммоль) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого

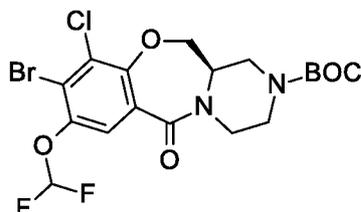
состояния с получением (12aR)-9-бром-10-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-она (3,4 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,75 – 0,89 (1H, m), 3,15 – 3,22 (1H, m), 3,67 – 3,81 (1H, m), 3,81 – 3,93 (1H, m), 3,93 – 4,06 (1H, m), 4,09 – 4,19 (2H, m), 4,52 – 4,66 (2H, m), 7,28 (1H, s), два способных к обмену протона не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 347.

***трет*-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Ди-*трет*-бутил-дикарбонат (1,842 мл, 7,93 ммоль) добавляли к (12aR)-9-бром-10-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-6-ону (3,4 г, 7,93 ммоль) и триэтиламину (6,64 мл, 47,61 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), последовательно промывали с помощью 5% водной лимонной кислоты (200 мл x 2) и насыщенного солевого раствора (200 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (1,8 г, 51%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 1,99 (1H, s), 3,40 – 3,52 (2H, m), 3,52 – 3,60 (2H, m), 3,86 – 3,94 (1H, m), 3,97 – 4,09 (1H, m), 4,07 – 4,25 (2H, m), 7,14 (1H, s), 10,79 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 447.

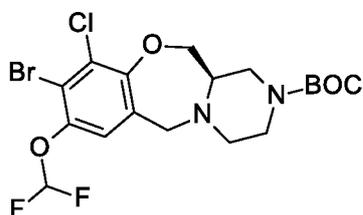
***трет*-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-(дифторметокси)-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Дифторметила трифлат (0,564 мл, 4,47 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (1 г, 2,23 ммоль) и 6 М КОН (2 мл, 12 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (8 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с

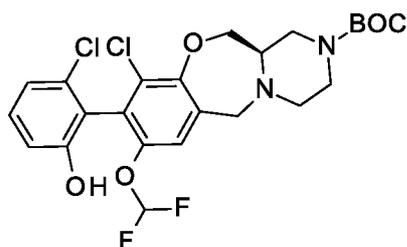
помощью EtOAc (30 мл) и последовательно промывали водой (50 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 25 до 50% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-хлор-8-(дифторметокси)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,1 г, 99%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,09 – 1,24 (1H, m), 1,41 (9H, s), 3,42 – 3,54 (4H, m), 3,57 – 3,69 (1H, m), 3,69 – 3,84 (1H, m), 3,84 – 4,12 (1H, m), 4,24 – 4,44 (2H, m), 7,55 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 497.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-10-хлор-8-(дифторметокси)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



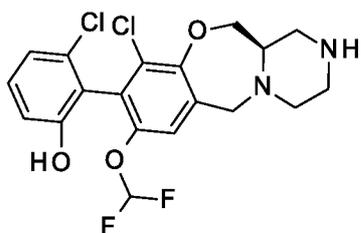
1 М раствор комплекса боран-THF в THF (10 мл, 10 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-хлор-8-(дифторметокси)-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1 г, 2,01 ммоль) в THF (10 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-хлор-8-(дифторметокси)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,95 г, 98%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,47 (9H, s), 2,38 – 2,55 (1H, m), 2,72 – 2,85 (1H, m), 2,82 – 3,03 (2H, m), 3,22 – 3,39 (1H, m), 3,56 (1H, d), 3,61 – 3,78 (3H, m), 3,98 (1H, d), 4,28 – 4,38 (1H, m), 6,48 (1H, t), 7,03 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 483.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



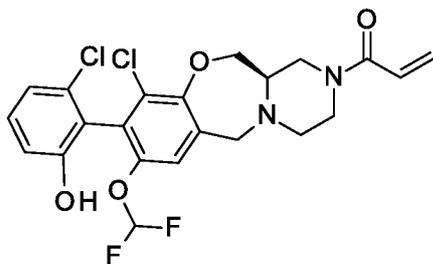
RuPhos-Pd-G3 (225 мг, 0,27 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (125 мг, 0,27 ммоль) добавляли к  $K_2CO_3$  (557 мг, 4,03 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (695 мг, 4,03 ммоль) и *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (650 мг, 1,34 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) (соотношение 4:1) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (120 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 531.

### 3-Хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-(дифторметокси)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол



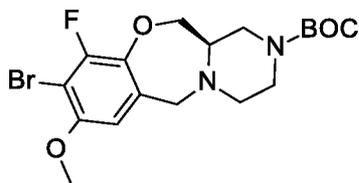
TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (2,5 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М  $NH_3$ /MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-(дифторметокси)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4] бензоксазепин-9-ил]фенола (45 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431.

**Поворотный изомер 1, пример 97, и поворотный изомер 2, пример 98, 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



DIPEA (0,032 мл, 0,19 ммоль) и акрилоилхлорид (8,39 мг, 0,09 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(12aR)-10-хлор-8-(дифторметокси)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (40 мг, 0,09 ммоль) в DMF (2 мл) при  $-20^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и очищали непосредственно посредством колонки для препаративной HPLC: колонка Xselect CSH OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 27 В до 37 В за 9 мин.; 254; 220 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (7 мг, 15%) в виде пурпурного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 2,34 – 2,43 (1H, m), 2,69 – 2,90 (3H, m), 2,99 – 3,09 (1H, m), 3,54 – 3,64 (1H, m), 3,73 – 3,81 (1H, m), 3,83 – 3,94 (2H, m), 3,99 – 4,11 (1H, m), 4,34 – 4,46 (1H, m), 5,70 (1H, t), 6,13 (1H, d), 6,73 – 7,02 (4H, m), 7,17 – 7,30 (2H, m), 9,99 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 485. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (8 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 2,34 – 2,44 (1H, m), 2,65 – 2,91 (3H, m), 3,01 – 3,05 (1H, m), 3,55 – 3,65 (1H, m), 3,72 – 3,80 (1H, m), 3,83 – 3,97 (2H, m), 3,98 – 4,12 (1H, m), 4,38 – 4,46 (1H, m), 5,66 – 5,75 (1H, m), 6,08 – 6,17 (1H, m), 6,70 – 7,01 (4H, m), 7,06 – 7,27 (2H, m), 10,13 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 485.

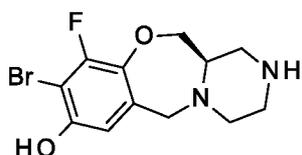
**трет-Бутил-(12aR)-9-бром-10-фтор-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



1 М раствор комплекса боран-THF в THF (30,3 мл, 30,32 ммоль) добавляли к трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-фтор-8-метокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (2,7 г, 6,06 ммоль) в THF (30 мл). Полученный раствор перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М HCl (10 мл) и выливали в воду (30 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над безводным

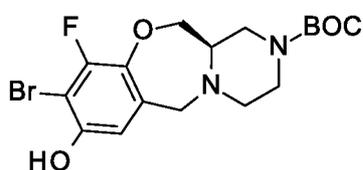
сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 80% петролейного эфира в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (2,2 г, 84%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,27 – 2,37 (1H, m), 2,65 – 2,94 (3H, m), 3,06 – 3,17 (1H, m), 3,49 – 3,58 (2H, m), 3,58 – 3,65 (1H, m), 3,67 – 3,74 (1H, m), 3,75 – 3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,25 (1H, dd), 6,91 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 431.

**(12a*R*)-9-Бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-ол**



1 М раствор трехбромистого бора в DCM (20,4 мл, 20,4 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1,1 г, 2,55 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (25 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением (12a*R*)-9-бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-ола (0,75 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,76 – 2,99 (2H, m), 3,01 – 3,19 (2H, m), 3,49 – 3,59 (1H, m), 3,64 – 3,82 (2H, m), 3,94 – 4,18 (2H, m), 4,32 – 4,47 (2H, m), 6,75 (1H, s), 9,06 (1H, s) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 317.

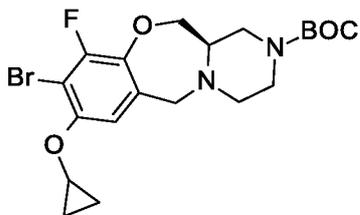
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Ди-*трет*-бутил-дикарбонат (0,551 мг, 2,52 ммоль) добавляли к (12a*R*)-9-бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-олу (800 мг, 2,52 ммоль) и триэтиламину (2,11 мл, 15,13 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до

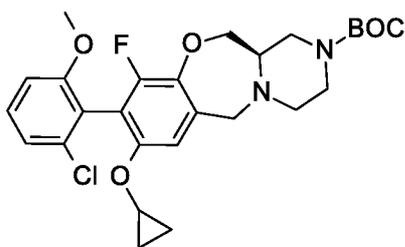
сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (900 мг, 86%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,38 (9H, s), 2,11 – 2,26 (4H, m), 3,12 – 3,18 (2H, m), 3,74 – 3,82 (2H, m), 4,22 – 4,28 (3H, m), 6,61 – 6,64 (1H, m) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 417.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Бромциклопропан (2,9 г, 23,96 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-гидрокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1 г, 2,4 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,562 г, 4,79 ммоль) в DMF (30 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 150°C в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), последовательно промывали водой (150 мл x 2) и насыщенным соевым раствором (150 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,45 г, 41%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,67 – 0,75 (2H, m), 0,80 – 0,86 (2H, m), 1,40 (9H, s), 2,24 – 2,37 (1H, m), 2,66 – 2,82 (3H, m), 3,02 – 3,21 (1H, m), 3,52 – 3,63 (3H, m), 3,73 – 3,85 (2H, m), 3,88 – 4,00 (1H, m), 4,28 (1H, d), 7,15 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 457.

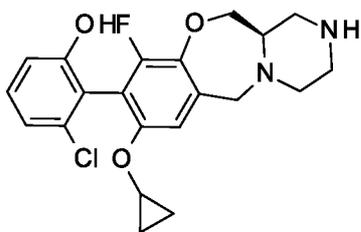
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



RuPhos-Pd-G3 (73,2 мг, 0,09 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (40,8 мг, 0,09 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-

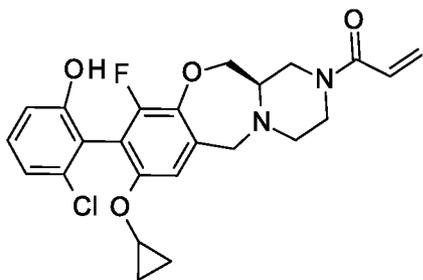
тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (400 мг, 0,87 ммоль), (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоте (326 мг, 1,75 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (363 мг, 2,62 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) (соотношение 4:1) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 20 до 70% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (330 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 0,68 – 0,73 (2H, m), 0,80 – 0,88 (2H, m), 1,41 (9H, s), 2,24 – 2,40 (1H, m), 2,60 – 2,87 (4H, m), 3,46 – 3,64 (5H, m), 3,62 – 3,72 (3H, m), 3,75 – 3,97 (1H, m), 4,20 – 4,35 (1H, m), 6,98 – 7,09 (2H, m), 7,07 – 7,18 (1H, m), 7,28 – 7,46 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 519.

**3-Хлор-2-[(12*aR*)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



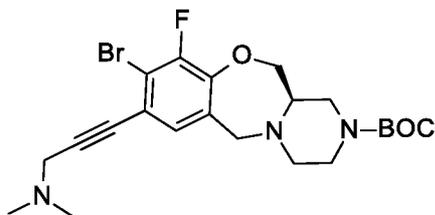
1 М раствор трехбромистого бора в DCM (4,62 мл, 4,62 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (300 мг, 0,58 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием С18, градиент элюирования от 0 до 100% MeOH в воде (0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12*aR*)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (80 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 0,39 – 0,56 (2H, m), 0,61 – 0,74 (2H, m), 1,41 (1H, s), 2,20 – 2,41 (3H, m), 2,54 – 2,76 (1H, m), 2,77 – 2,96 (3H, m), 3,45 – 3,67 (2H, m), 3,68 – 3,87 (2H, m), 4,04 – 4,24 (1H, m), 6,76 – 6,89 (1H, m), 6,87 – 6,97 (1H, m), 6,96 – 7,07 (1H, m), 7,09 – 7,25 (1H, m), 9,78 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 405.

**Поворотный изомер 1, пример 99, и поворотный изомер 2, пример 100, 1-[(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (0,06 мл, 0,74 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(12aR)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (300 мг, 0,74 ммоль) и DIPEA (0,518 мл, 2,96 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и очищали непосредственно посредством колонки для препаративной HPLC: колонка Xselect CSH OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 24 В до 34 В за 8 мин.; 254; 220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (70 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 0,40 – 0,55 (2H, m), 0,56 – 0,77 (2H, m), 2,30 – 2,45 (1H, m), 2,57 – 3,18 (3H, m), 3,49 – 4,17 (7H, m), 4,21 – 4,39 (1H, m), 5,61 – 5,74 (1H, m), 6,03 – 6,19 (1H, m), 6,76 – 7,00 (3H, m), 7,01 – 7,08 (1H, m), 7,10 – 7,25 (1H, m), 9,78 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 459. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (71 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 0,37 – 0,53 (2H, m), 0,59 – 0,74 (2H, m), 2,24 – 2,42 (1H, m), 2,57 – 2,77 (2H, m), 2,76 – 2,94 (1H, m), 2,96 – 3,11 (1H, m), 3,47 – 3,62 (1H, m), 3,64 – 3,81 (1H, m), 3,82 – 3,99 (4H, m), 4,23 – 4,40 (1H, m), 5,62 – 5,77 (1H, m), 6,05 – 6,18 (1H, m), 6,71 – 7,00 (3H, m), 7,00 – 7,08 (1H, m), 7,10 – 7,21 (1H, m), 9,66 – 9,92 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 459.

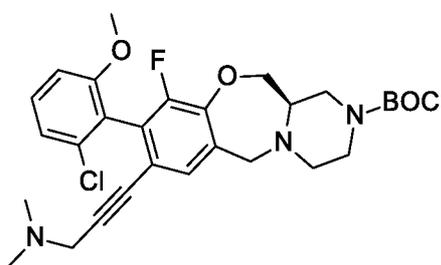
**трет-Бутил-(12aR)-9-бром-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (175 мг, 0,15 ммоль) добавляли к трет-бутил-(12aR)-9-бром-10-фтор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (800 мг, 1,52 ммоль), 3-диметиламино-1-пропину (0,654 мл, 6,07 ммоль), триэтиламину (0,423 мл, 3,04 ммоль) и йодиду меди(I) (578 мг, 3,04 ммоль) в толуоле (20 мл) при

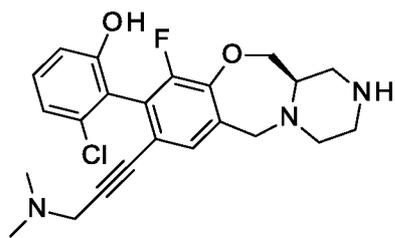
25°C в атмосфере азота в запаянной пробирке. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (600 мг, 82%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,39 (9H, s), 2,23 – 2,42 (4H, m), 2,69 – 2,77 (2H, m), 3,06 – 3,15 (1H, m), 3,30 (4H, s), 3,49 – 3,67 (4H, m), 3,68 – 3,83 (3H, m), 4,30 – 4,39 (1H, m), 7,32 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M-Вос]- = 439.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



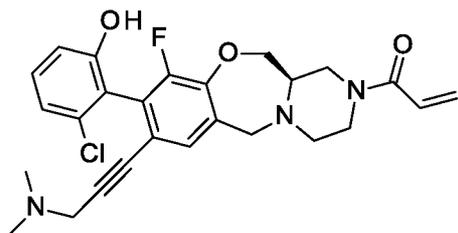
2-Дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (51,1 мг, 0,12 ммоль) и аддукт дихлорметана метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2,6-диметокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II) (97 мг, 0,12 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (600 мг, 1,24 ммоль), (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоте (464 мг, 2,49 ммоль) и фосфату калия (528 мг, 2,49 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) (соотношение 4:1) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 40 до 90% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (450 мг, 67%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, d), 1,86 (6H, s), 2,31 – 2,42 (1H, m), 2,61 – 2,74 (1H, m), 2,75 – 2,83 (1H, m), 3,00 – 3,11 (1H, m), 3,23 (2H, s), 3,57 – 3,79 (8H, m), 3,85 – 3,95 (1H, m), 4,36 (1H, d), 7,07 – 7,18 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,40 (1H, t). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 544.

**3-Хлор-2-{(12a*R*)-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенол**



1 М раствор трехбромистого бора в DCM (4742 мкл, 4,74 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (430 мг, 0,79 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-((12a*R*)-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил} фенола (0,32 г, 75%) в виде коричневого твердого вещества. 1*H* ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,52 (6*H*, s), 2,65 – 2,96 (4*H*, m), 2,99 – 3,12 (1*H*, m), 3,18 – 3,26 (1*H*, m), 3,28 – 3,42 (2*H*, m), 3,50 – 3,61 (1*H*, m), 3,90 – 4,04 (2*H*, m), 4,13 – 4,20 (2*H*, m), 6,85 – 7,08 (2*H*, m), 7,10 – 7,46 (2*H*, m), 8,90 (1*H*, s) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 430.

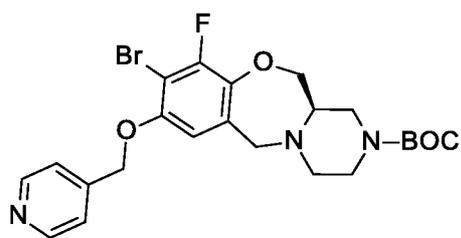
**Поворотный изомер 1, пример 101, и поворотный изомер 2, пример 102, 1-((12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она**



DPEA (387 мкл, 2,21 ммоль) и акрилоилхлорид (50,1 мг, 0,55 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-((12a*R*)-8-[3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил]-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил} фенолу (300 мг, 0,55 ммоль) в DMF (2 мл) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и очищали непосредственно посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 80% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты), затем дополнительно очищали посредством колонки для препаративной HPLC: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода(10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 31 В до 41 В за 7 мин.; 254; 220 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-((12a*R*)-

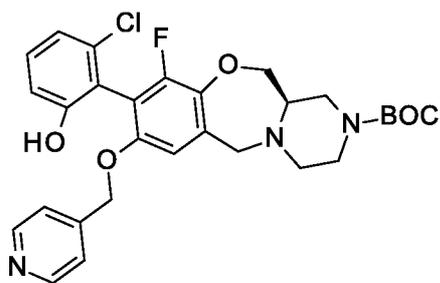
9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (0,013 г, 5%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,88 (6H, s), 2,28 – 2,46 (1H, m), 2,63 – 2,77 (1H, m), 2,80 – 2,92 (2H, m), 3,01 – 3,15 (1H, m), 3,23 (2H, s), 3,68 – 3,81 (2H, m), 3,82 – 3,97 (2H, m), 3,98 – 4,13 (1H, m), 4,39 (1H, t), 5,70 (1H, s), 6,13 (1H, d), 6,76 – 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,17 – 7,26 (2H, m), 9,89 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 484. Далее получали поворотный изомер 2 1-((12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиперазино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (0,02 г, 7%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,88 (6H, s), 2,29 – 2,46 (1H, m), 2,63 – 2,78 (1H, m), 2,78 – 2,95 (2H, m), 3,00 – 3,15 (1H, m), 3,23 (2H, s), 3,68 – 3,80 (2H, m), 3,81 – 3,96 (2H, m), 3,96 – 4,15 (1H, m), 4,40 (1H, t), 5,70 (1H, s), 6,03 – 6,20 (1H, m), 6,76 – 6,93 (2H, m), 6,96 (1H, dd), 7,14 – 7,30 (2H, m), 9,87 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 484.

***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-10-фтор-8-[(пиперидин-4-ил)метокси]-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



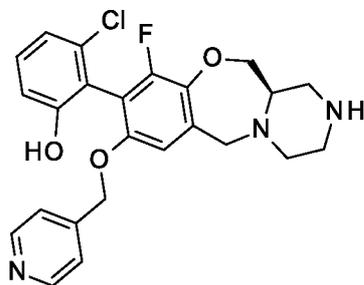
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1192 мг, 8,63 ммоль) добавляли в 4-(хлорметил)пиперидин (550 мг, 4,31 ммоль), (12*aR*)-9-бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-ол (900 мг, 2,16 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), последовательно промывали водой (50 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12*aR*)-9-бром-10-фтор-8-[(пиперидин-4-ил)метокси]-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,6 г, 55%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,36 (9H, s), 2,25 – 2,35 (1H, m), 2,63 – 2,86 (3H, m), 3,06 – 3,15 (1H, m), 3,48 – 3,70 (4H, m), 3,78 – 3,87 (1H, m), 4,22 – 4,31 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,96 – 7,02 (1H, m), 7,42 – 7,50 (2H, m.), 8,56 – 8,63 (2H, m).

***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиперидин-4-ил)метокси]-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



RuPhos-Pd-G3 (82 мг, 0,1 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (45,9 мг, 0,10 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-(12aR)-9-бром-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (500 мг, 0,98 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (340 мг, 2,46 ммоль) и (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоте (509 мг, 2,95 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) (соотношение 4:1) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), последовательно промывали водой (50 мл x 2) и насыщенным солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C-18, градиент элюирования от 0 до 40% CH<sub>3</sub>CN в воде (0,1% TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (0,5 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,35 (9H, s), 2,83 – 3,03 (1H, m), 3,13 – 3,32 (2H, m), 3,40 – 3,55 (2H, m), 3,68 – 3,83 (3H, m), 3,95 – 4,11 (2H, m), 4,30 – 4,43 (1H, m), 4,54 – 4,70 (2H, m), 6,90 – 6,96 (1H, m), 6,99 – 7,07 (2H, m), 7,22 – 7,30 (1H, m), 7,47 – 7,55 (2H, m), 8,66 – 8,74 (2H, m) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 556.

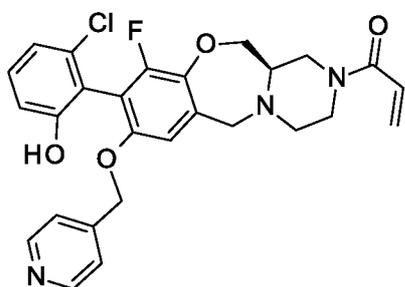
### 3-Хлор-2-{(12aR)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенол



TFA (1386 мкл, 17,98 ммоль) добавляли в *tert*-бутил-(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (500 мг, 0,90 ммоль) в DCM (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной

хроматографии с применением ионообменной колонки. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-((12a*R*)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил} фенола (0,25 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,61 – 2,84 (2H, m), 2,92 – 3,07 (3H, m), 3,19 – 3,35 (2H, m), 3,65 – 3,79 (4H, m), 3,88 – 4,03 (2H, m), 6,78 – 6,88 (1H, m), 6,88 – 6,94 (1H, m), 6,96 – 7,04 (1H, m), 7,20 – 7,28 (1H, m), 7,47 – 7,55 (2H, m), 8,64 – 8,75 (2H, m), 9,99 (1H, s) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 456.

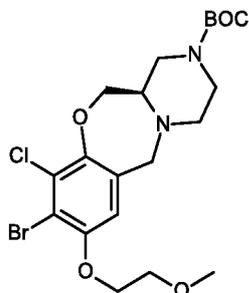
**Поворотный изомер 1, пример 103, и поворотный изомер 2, пример 104, 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (49,6 мг, 0,55 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-((12a*R*)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил} фенолу (250 мг, 0,55 ммоль) и DIPEA (287 мкл, 1,65 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и очищали непосредственно посредством препаративной HPLC (колонка: колонка XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> + 0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 25 В до 35 В за 10 мин.; 254/220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,061 г, 22%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,31 – 2,44 (1H, m), 2,66 – 2,77 (1H, m), 2,80 – 2,88 (1H, m), 3,00 – 3,14 (1H, m), 3,35 – 3,37 (1H, m), 3,55 – 3,71 (2H, m), 3,81 – 3,92 (2H, m), 3,96 – 4,09 (1H, m), 4,26 – 4,39 (1H, m), 5,09 (2H, s), 5,65 – 5,75 (1H, m), 6,09 – 6,18 (1H, m), 6,75 – 6,83 (1H, m), 6,84 – 6,87 (1H, m), 6,90 – 6,94 (1H, m), 6,99 – 7,03 (1H, m), 7,18 – 7,21 (2H, m), 7,22 – 7,28 (1H, m), 8,46 – 8,52 (2H, m), 9,87 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 510. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,065 г, 23%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,27 – 2,45 (1H, m), 2,61 – 2,75 (1H, m), 2,78 – 2,89 (1H, m), 2,98 – 3,15 (1H, m), 3,34 – 3,35 (1H, m), 3,55 – 3,70 (2H, m), 3,80 – 3,92 (2H, m), 3,93 – 4,11 (1H, m), 4,26 – 4,39 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,65 – 5,74 (1H, m),

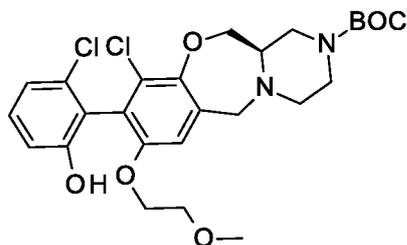
6,08 – 6,20 (1H, m), 6,75 – 6,84 (1H, m), 6,84 – 6,88 (1H, m), 6,90 – 6,95 (1H, m), 6,98 – 7,03 (1H, m), 7,18 – 7,21 (2H, m), 7,22 – 7,28 (1H, m), 8,45 – 8,51 (2H, m), 9,82 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 510.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Карбонат цезия (3,38 г, 10,38 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-гидрокси-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1,5 г, 3,46 ммоль), к 1-хлор-2-метоксиэтану (0,49 г, 5,19 ммоль) в DMF (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (50 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1 г, 59%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 11,39 (9H, s), 2,01 – 2,44 (2H, m), 2,65 – 2,87 (3H, m), 3,01 – 3,19 (2H, m), 3,46 – 3,98 (8H, m), 4,03 – 4,38 (3H, m), 7,10 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 491.

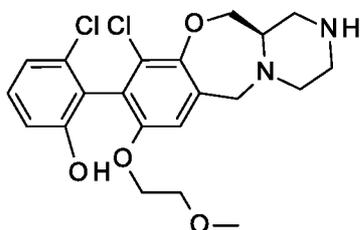
***трет*-Бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,984 г, 7,12 ммоль) добавляли к RuPhos-Pd-G3 (0,155 г, 0,20 ммоль), 2-дихлордифосфино-2',6'-диизопропоксибифенилу (0,095 г, 0,2 ммоль), (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоте (0,876 г, 5,08 ммоль) и *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1 г, 2,03 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4,00 мл) (соотношение 4:1) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), экстрагировали, последовательно промывали водой (100 мл x 3) и

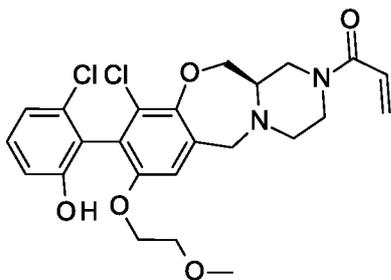
насыщенным соевым раствором (50 мл x 2). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 30 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,6 г, 55%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,25 – 2,44 (1H, m), 2,61 – 2,90 (3H, m), 3,11 (3H, s), 3,34 (1H, d), 3,40 – 3,45 (2H, m), 3,48 – 3,56 (1H, m), 3,60 – 3,70 (3H, m), 3,78 – 3,92 (1H, m), 4,00 (2H, dd), 4,28 (1H, d), 6,80 – 6,87 (1H, m), 6,90 – 6,97 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,17 (1H, t), 9,66 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 539.

**3-Хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-(2-метоксиэтокси)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенол**



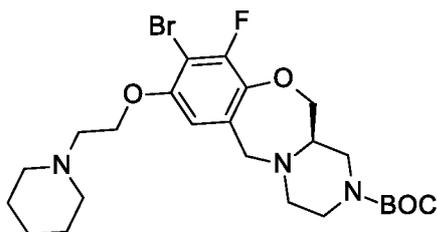
TFA (2 мл, 25,96 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (550 мг, 1,02 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-(2-метоксиэтокси)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (0,3 г, 67%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,28 – 2,34 (2H, m), 2,62 – 2,85 (5H, m), 3,10 (3H, s), 3,38 – 3,48 (2H, m), 3,48 – 3,64 (2H, m), 3,70 – 3,84 (1H, m), 3,92 – 4,09 (2H, m), 4,19 (1H, d), 6,79 – 6,89 (1H, m), 6,87 – 6,96 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,17 (1H, t), 9,66 (1H, s) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 439.

**Поворотный изомер 1, пример 105, и поворотный изомер 2, пример 106, 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (103 мг, 1,14 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(12aR)-10-хлор-8-(2-метоксиэтокси)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенолу (250 мг, 0,57 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого клейкого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка XBridge Shield RP18 OBD, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 50 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,05% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (0,057 г, 20%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,29 – 2,45 (1H, m), 2,68 – 2,92 (3H, m), 2,98 – 3,19 (4H, m), 3,41 – 3,58 (3H, m), 3,69 (1H, d), 3,86 (2H, d), 3,93 – 4,14 (3H, m), 4,33 (1H, t), 5,71 – 5,75 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,76 – 7,05 (4H, m), 7,17 (1H, t), 9,66 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 493. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (0,07 г, 25%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 2,31 – 2,44 (1H, m), 2,66 – 2,96 (3H, m), 2,98 – 3,23 (4H, m), 3,41 – 3,48 (2H, m), 3,48 – 3,62 (1H, m), 3,68 (1H, d), 3,79 – 4,16 (5H, m), 4,32 (1H, t), 5,70 – 5,75 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,73 – 7,07 (4H, m), 7,17 (1H, t), 9,63 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 493.

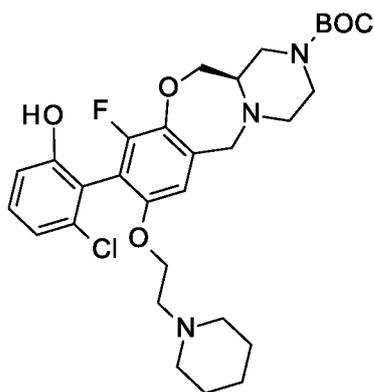
**трет-Бутил-(12aR)-9-бром-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



1-(2-Хлорэтил)-пиперидин (177 мг, 1,2 ммоль) добавляли к K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (497 мг, 3,59 ммоль) и (12aR)-9-бром-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-8-олу (500 мг, 1,2

ммоль) в DMF (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), последовательно промывали водой (50 мл x 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,6 г, 95%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,31 (9H, s), 1,35 – 1,41 (1H, m), 1,44 – 1,59 (5H, m), 2,21 – 2,38 (2H, m), 2,38 – 2,48 (3H, m), 2,64 – 2,91 (5H, m), 3,07 – 3,19 (1H, m), 3,47 – 3,73 (4H, m), 3,76 – 3,87 (1H, m), 4,06 – 4,16 (2H, m), 4,21 – 4,30 (1H, m), 6,94 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 530.

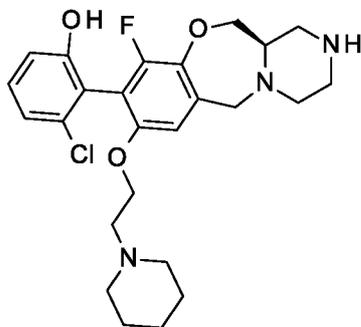
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



RuPhos-Pd-G3 (95 мг, 0,11 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (600 мг, 1,14 ммоль), (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоте (587 мг, 3,41 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенилу (53 мг, 0,11 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (392 мг, 2,84 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) (соотношение 4:1) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), последовательно промывали водой (20 мл x 2) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 5 до 60% MeCN в воде (0,1% TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,5 г, 76%). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,17 – 1,30 (2H, m), 1,34 (9H, s), 1,41 – 1,50 (1H, m), 1,50 – 1,72 (7H, m), 2,62 – 2,78 (3H, m),

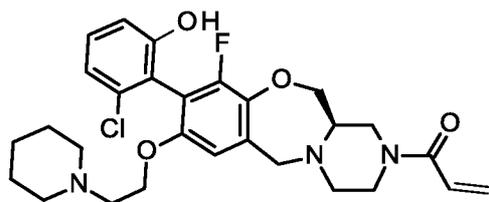
2,95 – 3,11 (2H, m), 3,44 – 3,53 (1H, m), 3,74 – 3,84 (2H, m), 3,98 – 4,09 (2H, m), 4,24 – 4,39 (3H, m), 4,54 – 4,69 (2H, m), 6,92 – 6,95 (1H, m), 6,98 – 7,03 (1H, m), 7,07 – 7,11 (1H, m), 7,22 – 7,27 (1H, m), 9,76 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 576.

**3-Хлор-2-{(12aR)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенол**



TFA (2 мл, 25,96 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилату (400 мг, 0,69 ммоль) в DCM (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 M NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-{(12aR)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенола (0,3 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO, 30°C) 1,22 – 1,44 (7H, m), 2,16 – 2,37 (7H, m), 2,55 – 2,69 (2H, m), 2,72 – 2,88 (3H, m), 3,56 – 3,60 (1H, m), 3,92 – 4,01 (2H, m), 3,92 – 4,01 (2H, m), 4,11 – 4,21 (1H, m), 6,78 – 6,81 (1H, m), 6,82 – 6,88 (1H, m), 6,90 – 6,96 (1H, m), 7,17 (1H, t) два способных к обмену протона не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 476.

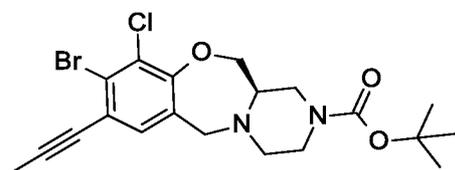
**Поворотный изомер 1, пример 107, и поворотный изомер 2, пример 108, 1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (41,8 мг, 0,46 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-{(12aR)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенолу (200 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (220 мкл, 1,26 ммоль) в DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) и очищали непосредственно

посредством препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 10 ммоль %  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  + 0,1 ммоль %  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,06 г, 27%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,20 – 1,48 (7H, m), 2,18 – 2,31 (4H, m), 2,67 – 2,73 (2H, m), 2,77 – 2,92 (2H, m), 3,03 – 3,11 (1H, m), 3,48 – 3,76 (3H, m), 3,79 – 4,12 (5H, m), 4,23 – 4,39 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,12 (1H, d), 6,12 (1H, d), 6,79 – 6,89 (2H, m), 6,94 (1H, d), 7,18 (1H, t), один способный к обмену протон не наблюдали. Масса/заряд: ES + [M+H] + = 530. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,07 г, 31%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,20 – 1,44 (7H, m), 2,17 – 2,30 (4H, m), 2,61 – 2,77 (2H, m), 2,77 – 2,93 (2H, m), 2,96 – 3,18 (1H, m), 3,48 – 3,75 (3H, m), 3,79 – 4,08 (5H, m), 4,23 – 4,37 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,67 – 6,88 (3H, m), 6,93 (1H, d), 7,18 (1H, t) один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 530.

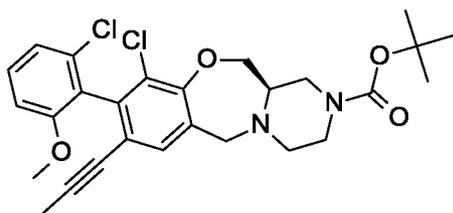
***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



*трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (1,60 г, 2,94 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,17 г, 0,15 ммоль) и йодид меди(I) (0,17 г, 0,88 ммоль) суспендировали в толуоле (24 мл) и добавляли триэтиламин (1,35 мл, 9,71 ммоль). Последовательно добавляли 1-(триметилсилил)пропин (0,48 мл, 3,24 ммоль) и тетрабутиламмония фторид (3,24 мл 1,0 М раствора в THF, 3,24 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительные части 1-(триметилсилил)пропина (0,48 мл, 3,24 ммоль) и тетрабутиламмония фторида (3,24 мл 1,0 М раствора в THF, 3,24 ммоль) и смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), пропускали через небольшой слой целита и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-

(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,28 г, 95%) в виде коричневого остатка. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,45 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,41 (1H, ddd), 2,68 – 2,8 (1H, m), 2,84 – 2,92 (1H, m), 2,92 – 3,04 (1H, m), 3,29 (1H, ddd), 3,52 (1H, d), 3,57 – 3,69 (2H, m), 3,72 (1H, dd), 3,92 (1H, d), 4,29 (1H, dd), 7,17 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 455,2.

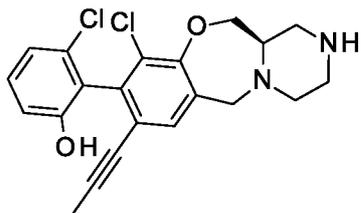
**Поворотные изомеры 1 и 2 трет-бутил-(12аR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата**



Раствор трет-бутил-(12аR)-9-бром-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,28 г, 2,81 ммоль), (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (0,79 г, 4,21 ммоль) и водного 2 М карбоната натрия (4,21 мл, 8,43 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут. Добавляли RuPhos Pd G3 (0,235 г, 0,28 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,13 г, 0,28 ммоль) и смесь нагревали при 90°C. После 3 часов смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневой сухой пленки. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением трет-бутил-(12аR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (683 мг) в виде бледно-желтой сухой пленки (в виде смеси атропоизомеров). Атропоизомеры разделяли с применением сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка: Phenomenex C4, 30 x 250 мм, 5 микрон, подвижная фаза А: 30% MeOH (+0,1% NH<sub>3</sub>) / подвижная фаза В: 70% scCO<sub>2</sub>; скорость потока: 90 мл/мин.; BPR: 120 бар; температура колонки: 40°C; УФ, макс.: 216 нм). Фракции, содержащие первый элюируемый изомер, собирали и концентрировали с получением атропоизомера 1 трет-бутил-(12аR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (190 мг, 0,37 ммоль, 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,45 (9H, s), 1,76 (3H, s), 2,37 – 2,56 (1H, m), 2,75 – 2,99 (2H, m), 3,15 – 3,34 (1H, m), 3,47 (1H, s), 3,52 – 3,64 (1H, m), 3,65 – 3,87 (6H, m), 3,91 – 4,07 (1H, m), 4,26 – 4,42 (1H, m), 6,88 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,2 – 7,24 (1H, m), 7,27 – 7,31 (1H, m). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 517,2. Фракции, содержащие второй элюируемый изомер, собирали и концентрировали с получением атропоизомера 2 трет-бутил-

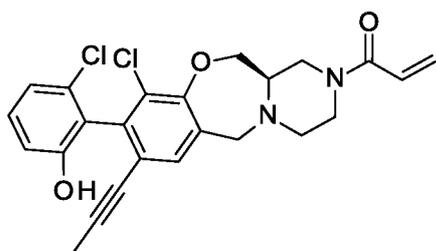
(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (265 мг, 18%) в виде бледно-желтого твердого вещества. 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,49 (9H, s), 1,80 (3H, s), 2,43 – 2,57 (1H, m), 2,78 – 2,99 (2H, m), 3,19 – 3,38 (1H, m), 3,51 (1H, s), 3,55 – 3,66 (1H, m), 3,68 – 3,84 (6H, m), 3,94 – 4,08 (1H, m), 4,3 – 4,42 (1H, m), 6,91 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,25 – 7,27 (1H, m), 7,31 – 7,38 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 517,2.

**Поворотный изомер 1 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола**



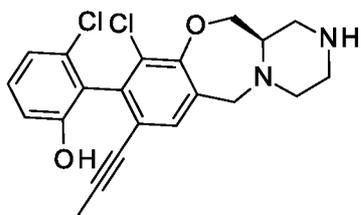
Раствор поворотного изомера 1 *трет*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (190 мг, 0,37 ммоль) в DCM (2 мл) охлаждали до 0°C и по каплям с перемешиванием добавляли трибромборан (3,67 мл 1,0 М раствора в DCM, 3,67 ммоль). По мере добавления смесь приводили к комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и добавляли по каплям к энергично перемешиваемому раствору водного насыщенного гидрокарбоната натрия (50 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (50 мл) и затем 2-метил-THF (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества (150 мг). Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1,0 М NH<sub>3</sub> в MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 1 3-хлор-2-[(12a*R*)-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (118 мг, 80%) в виде бледно-желтой сухой пленки. 1Н ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,76 (3H, s), 2,38 – 2,45 (2H, m), 2,69 – 2,95 (5H, m), 3,6 – 3,75 (3H, m), 3,81 (1H, d), 4,29 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 6,96 (1H, dd), 7,21 (1H, t), 7,31 (1H, s), 9,70 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 403,2.

**Поворотный изомер 1 1-[(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 109**



Поворотный изомер 1 3-хлор-2-[(12aR)-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (118 мг, 0,29 ммоль) суспендировали в DCM (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,08 мл, 0,59 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (0,03 мл, 0,35 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 минут реакционную смесь гасили путем добавления водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (5 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и 7 н. аммиаке в MeOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрила с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (33 мг, 25%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 1,79 (3H, s), 2,47 – 2,6 (1H, m), 2,84 – 3,27 (3H, m), 3,35 – 3,55 (1H, m), 3,60 (1H, d), 3,68 – 3,9 (2H, m), 4,01 – 4,2 (2H, m), 4,24 – 4,47 (2H, m), 5,74 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 6,54 (1H, dd), 6,91 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,28 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 457,2.

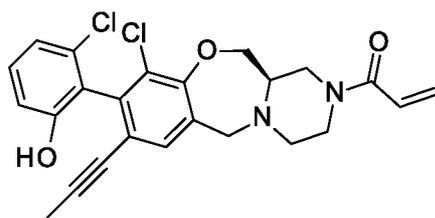
**Поворотный изомер 2 3-хлор-2-[(12aR)-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола**



Раствор поворотного изомера 2 *tert*-бутил-(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-метоксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата (265 мг, 0,51 ммоль) в DCM (2 мл) охлаждали до 0°C и по каплям с перемешиванием добавляли трибромборан (5,12 мл 1,0 М раствора в DCM, 5,12 ммоль). По мере добавления смесь приводили к

комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и добавляли по каплям к энергично перемешиваемому раствору водного насыщенного гидрокарбоната натрия (50 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (50 мл) и затем 2-метил-THF (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого твердого вещества (500 мг). Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1,0 М NH<sub>3</sub> в MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 2 3-хлор-2-[(12*aR*)-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (203 мг, 98%) в виде бледно-желтой сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,76 (3H, s), 2,44 – 2,52 (1H, m), 2,77 – 2,93 (4H, m), 2,97 – 3,1 (2H, m), 3,64 – 3,78 (3H, m), 3,85 (1H, d), 4,33 (1H, d), 6,87 (1H, dd), 6,97 (1H, dd), 7,21 (1H, t), 7,32 (1H, s), 9,72 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 403,2.

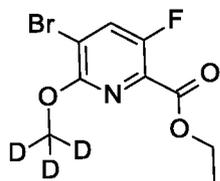
**Поворотный изомер 2 1-[(12*aR*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 110**



Поворотный изомер 2 3-хлор-2-[(12*aR*)-10-хлор-8-(проп-1-ин-1-ил)-1,2,3,4,12,12*a*-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил]фенола (200 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в DCM (4 мл) и добавляли триэтиламин (0,14 мл, 0,99 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (0,05 мл, 0,60 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь гасили путем добавления водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (5 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (2 мл) и 7 н. аммиаке в MeOH (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 20 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрила с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 2 1-[(12*aR*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (81 мг, 36%) в виде бледно-желтого

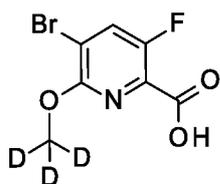
твёрдого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,77 (3H, s), 2,37 – 2,45 (1H, m), 2,7 – 2,78 (1H, m), 2,8 – 2,93 (1H, m), 3,04 – 3,15 (1H, m), 3,26 – 3,29 (1H, m), 3,61 – 3,77 (2H, m), 3,82 – 3,93 (2H, m), 3,97 – 4,09 (1H, m), 4,35 – 4,47 (1H, m), 5,65 – 5,76 (1H, m), 6,13 (1H, d), 6,74 – 6,91 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,21 (1H, t), 7,33 (1H, s), 9,71 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ 457,2.

#### Этил-5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбоксилат



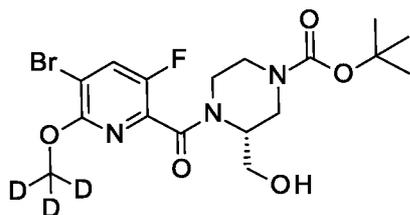
К суспензии этил-5-бром-3-фтор-6-гидроксипиридин-2-карбоксилата (10 г, 37,9 ммоль) и карбоната серебра (23,0 г, 83,3 ммоль) в хлороформе (100 мл) добавляли йодметан-d<sub>3</sub> (11,8 мл, 189 ммоль) и реакцию перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM (100 мл) и фильтровали через небольшой слой целита. Целит промывали с помощью DCM (100 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла (11,5 г). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением этил-5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбоксилата (9,02 г, 85%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при отстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,32 (3H, t), 4,36 (2H, q), 8,39 (1H, d). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO): -126,47. масса/заряд: ES+ [M+H]+ 281,0.

#### 5-Бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбоновая кислота



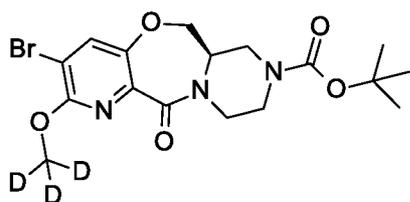
Этил-5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбоксилат (9,02 г, 32,1 ммоль) растворяли в THF (90 мл) и воде (18 мл) и последовательно добавляли гидрат гидроксида лития (1,75 г, 41,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и водный слой подкисляли до pH 4 с помощью 1 М лимонной кислоты и экстрагировали с помощью 2-метил-THF (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбоновой кислоты (8,2 г, 100%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 8,32 (1H, dd), 12,68 (1H, s). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -127,09. масса/заряд: ES- [M-H]- 251,1.

***трет*-Бутил-(3*R*)-4-{5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбонил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



5-Бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбоновую кислоту (5,00 г, 19,8 ммоль) и *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат (4,70 г, 21,74 ммоль) растворяли в THF (120 мл). Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (8,60 мл, 49,4 ммоль) и затем добавляли HATU (11,27 г, 29,64 ммоль) по частям в течение 5 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (100 мл). Водную часть экстрагировали с помощью DCM (100 мл) и объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали с получением коричневого липкого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 70% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-{5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбонил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (6,82 г, 76%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,41 (9H, s), 2,74 – 3,22 (3H, m), 3,35 – 3,83 (3H, m), 3,9 – 4,16 (2H, m), 4,22 – 4,54 (1H, m), 4,69 – 4,97 (1H, m), 8,28 – 8,35 (1H, m). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO, 30°C): -134,12, -132,96. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 451,2.

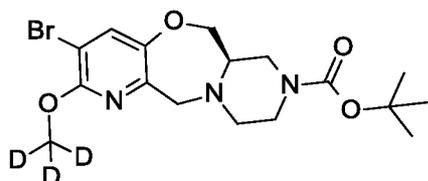
***трет*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-12-оксо-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



Карбонат цезия (14,8 г, 45,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(3*R*)-4-{5-бром-3-фтор-6-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]пиридин-2-карбонил}-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (6,82 г, 15,1 ммоль) в ацетонитриле (120 мл). Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительного часа и затем фильтровали пока она была горячей. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка и полученный осадок растворяли в DCM (100 мл) и промывали водой (50 мл) и затем соевым раствором (50 мл). Органическую часть пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-12-оксо-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-

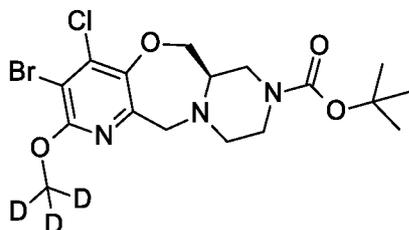
*f*[1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (6,49 г, 99%) в виде светло-коричневой пены. Материал применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,42 (9H, s), 3,45 (1H, s), 3,51 – 3,65 (3H, m), 3,7 – 3,92 (2H, m), 3,95 – 4,09 (1H, m), 4,20 (2H, d), 7,94 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 431,2.

***трет*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



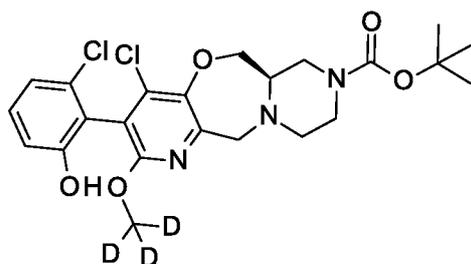
Раствор комплекса боран-THF (60,2 мл 1,0 М раствора в THF, 60,12 ммоль) добавляли по каплям к раствору *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-12-оксо-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (6,49 г, 15,1 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C. Полученный раствор приводили к комнатной температуре и затем нагревали до 80°C. После 1 часа реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и затем охлаждали на ледяной бане и гасили путем добавления по каплям водного насыщенного раствора хлорида аммония (80 мл). Смесь разбавляли водой (80 мл) и промывали этилацетатом (100 мл). Органическую часть собирали и водную промывали дополнительной частью этилацетата (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (4,98 г, 79%) в виде белой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO): 1,40 (9H, s), 2,27 – 2,4 (1H, m), 2,58 – 2,72 (1H, m), 2,72 – 2,85 (2H, m), 3,05 (1H, t), 3,58 – 3,7 (4H, m), 3,92 (1H, d), 4,22 (1H, dd), 7,72 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 417,2.

***трет*-Бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (4,98 г, 11,9 ммоль) в THF (100 мл) охлаждали до -40°C и по каплям добавляли раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития (14,3 мл 1,0 М раствора в THF/толуоле, 14,32 ммоль). Раствору обеспечивали перемешивание при -40°C. Через 30 минут добавляли дополнительную часть раствора комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития (14,3 мл 1,0 М раствора в THF/толуоле, 14,32 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 минут при -40°C. Перхлорэтан (3,11 г, 13,1 ммоль) добавляли за один раз и смеси обеспечивали возможность нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали на ледяной бане и гасили путем добавления по каплям водного насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (4,75 г, 88%) в виде бледно-коричневой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,40 (9H, s), 2,3 – 2,42 (1H, m), 2,55 – 2,66 (1H, m), 2,72 – 2,89 (3H, m), 3,04 – 3,14 (1H, m), 3,55 – 3,71 (3H, m), 4,00 (1H, d), 4,28 – 4,38 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 451,2.

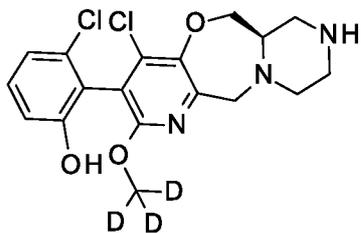
***трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил-(6*aR*)-3-бром-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (4,75 г, 10,5 ммоль) и (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (2,72 г, 15,8 ммоль) в 2-метил-THF (90 мл) и 2 М водном растворе карбоната натрия (15,8 мл, 31,5 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли RuPhos Pd G3 (0,879 г, 1,05 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (0,491 г, 1,05 ммоль) и раствор перемешивали при 80°C. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и

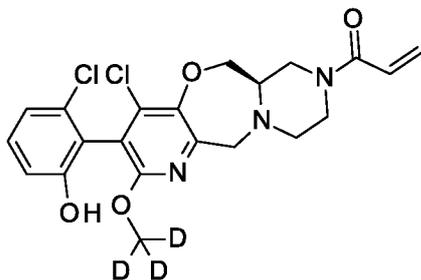
концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% этилацетата в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (3,64 г, 69%) в виде бледно-желтого твердого вещества (в виде смеси атропоизомеров). Масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 499,2.

**Поворотные изомеры 1 и 2 3-хлор-2-{(6*aR*)-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола**



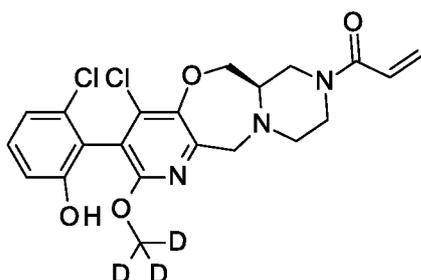
*трет*-Бутил-(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (3,64 г, 7,29 ммоль) суспендировали в DCM (50 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5,58 мл, 72,9 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением красной пены, которую растворяли в DCM (100 мл) и промывали с помощью водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия (100 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (Waters XSelect CSH C18 ODB, 450 г) с применением смесей воды (содержащей 1% NH<sub>3</sub>) и ацетонитрила с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие первый элюируемый изомер, собирали и концентрировали с получением атропоизомера 1 3-хлор-2-{(6*aR*)-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (334 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C): 2,29 – 2,39 (2H, m), 2,6 – 2,68 (2H, m), 2,72 – 2,83 (3H, m), 3,57 – 3,68 (3H, m), 3,96 (1H, d), 4,25 (1H, dd), 6,86 – 6,89 (1H, m), 6,98 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 9,85 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 399,2. Фракции, содержащие второй элюируемый изомер, собирали и концентрировали с получением атропоизомера 2 3-хлор-2-{(6*aR*)-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6,6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (641 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO, 27°C): 2,11 (1H, s), 2,29 – 2,38 (2H, m), 2,59 – 2,67 (2H, m), 2,72 – 2,84 (3H, m), 3,56 – 3,69 (2H, m), 3,97 (1H, d), 4,26 (1H, dd), 6,88 (1H, dd), 6,94 – 6,99 (1H, m), 7,23 (1H, t), 9,84 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 399,2.

**Поворотный изомер 1** 1-[(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 111



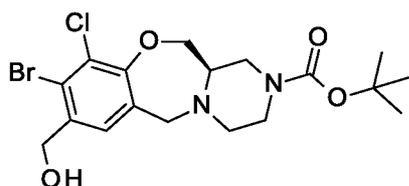
Поворотный изомер 1 3-хлор-2-{(6*aR*)-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (330 мг, 0,83 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл) и добавляли триэтиламин (225 мкл, 1,65 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (80 мкл, 0,99 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением кремового твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяли в MeOH (5 мл) и 7 н. аммиаке в MeOH (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтой пены. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN (градиент 25-50%) с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением поворотного изомера 1 1-[(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (146 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 2,37 – 2,47 (1H, m), 2,7 – 2,78 (1H, m), 2,79 – 2,98 (2H, m), 3 – 3,16 (1H, m), 3,63 – 3,76 (2H, m), 3,85 – 3,98 (1H, m), 4,01 – 4,16 (2H, m), 4,31 – 4,5 (1H, m), 5,66 – 5,75 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,78 – 6,91 (2H, m), 6,98 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 9,84 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 453,2.

**Поворотный изомер 2** 1-[(6*aR*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-ил]проп-2-ен-1-она, пример 112



Поворотный изомер 2 3-хлор-2-{{(6aR)-4-хлор-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-3-ил}фенола (640 мг, 1,60 ммоль) суспендировали в DCM (10 мл) и добавляли триэтиламин (437 мкл, 3,21 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (155 мкл, 1,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением кремового твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в ацетонитриле (2 мл)/MeOH (2 мл)/диметилсульфоксиде (1 мл), фильтровали и промывали ацетонитрилом (2 мл) и высушивали в вакуумной печи при 45°C с получением поворотного изомера 2 1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она (290 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 2,38 – 2,46 (1H, m), 2,7 – 2,79 (1H, m), 2,81 – 2,99 (2H, m), 3,01 – 3,13 (1H, m), 3,71 (2H, dd), 3,85 – 4,01 (1H, m), 4,01 – 4,16 (2H, m), 4,33 – 4,47 (1H, m), 5,65 – 5,78 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,74 – 6,92 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 7,23 (1H, t), 9,81 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ 453,2.

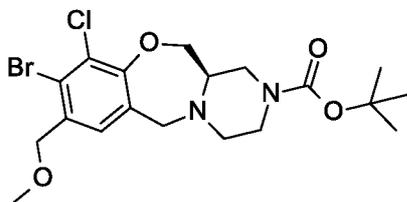
***трет*-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-(гидроксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат**



*трет*-Бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-йод-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилат (1 г, 1,84 ммоль) растворяли в THF (15 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям комплекс хлорида изопропилмагния - хлорида лития (1,56 мл 1,3 М раствора в THF, 2,02 ммоль) и раствор перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли DMF (0,17 мл, 2,21 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут и затем приводили к комнатной температуре и перемешивали. Через 45 минут реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили путем добавления по каплям водного насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл) и воды (5 мл). Раствор экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(12aR)-9-бром-10-хлор-8-формил-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-карбоксилата в виде бледно-коричневого остатка (850 мг). Данный неочищенный материал (820 мг) растворяли в THF (10 мл) и охлаждали на ледяной бане. Тетрагидроборат натрия (139 мг, 3,68 ммоль) добавляли за один раз и смеси обеспечивали возможность нагревания до комнатной температуры и перемешивали. Через 2 часа смесь гасили путем добавления водного раствора хлорида аммония (5 мл) и воды (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл) и объединенные органические части промывали солевым раствором (10 мл). Органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением коричневой

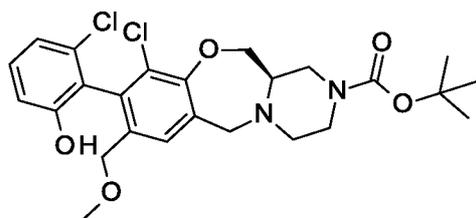
пены. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(гидроксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (300 мг, 36%) в виде бледно-желтой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,40 (9H, s), 2,3 – 2,38 (1H, m), 2,44 – 2,48 (1H, m), 2,69 – 2,87 (2H, m), 3,04 – 3,14 (1H, m), 3,48 – 3,67 (3H, m), 3,72 (1H, d), 3,83 (1H, d), 4,33 (1H, dd), 4,47 (2H, d), 5,46 (1H, t), 7,38 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 447,2.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



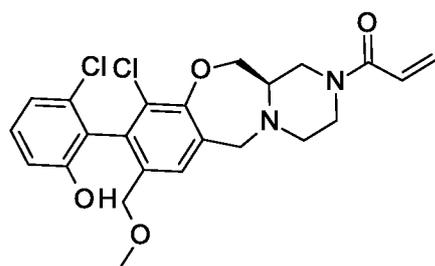
Гидрид натрия (40 мг, 60% по весу в минеральном масле, 1,01 ммоль) добавляли за один раз к раствору *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(гидроксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (300 мг, 0,67 ммоль) и йодметана (213 мкл, 3,35 ммоль) в DMF (2 мл), охлажденному до 0°C. Полученный раствор приводили к комнатной температуре и перемешивали. Через 10 минут смесь гасили путем добавления водного насыщенного раствора хлорида аммония (2 мл) и воды (2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл). Органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% этилацетата в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,125 г, 40%) в виде белой пены. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C): 1,40 (9H, s), 2,32 – 2,37 (1H, m), 2,69 – 2,8 (3H, m), 3,05 – 3,15 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,53 – 3,68 (3H, m), 3,72 (1H, d), 3,82 (1H, d), 4,34 (1H, dd), 4,42 (2H, s), 7,33 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 461,2.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Раствор *tert*-бутил-(12a*R*)-9-бром-10-хлор-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (120 мг, 0,26 ммоль) и (2-хлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (134 мг, 0,78 ммоль) в 2-метил-ТНФ (2 мл) и 2 М водном растворе карбоната натрия (390 мкл, 0,78 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. Добавляли RuPhos Pd G3 (22 мг, 0,03 ммоль) и дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (12 мг, 0,03 ммоль) и раствор перемешивали при 85°C. Через 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (5 мл). Органическую часть собирали и водную часть промывали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (5 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого остатка. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% этилацетата в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (80 мг, 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества (в виде смеси атропоизомеров). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 509,2.

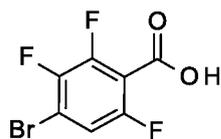
**Поворотный изомер 1, пример 113, и поворотный изомер 2, пример 114, 1-((12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она**



*tert*-Бутил-(12a*R*)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (80 мг, 0,16 ммоль) суспендировали в DCM (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (120 мкл, 1,57 ммоль). Через 1 час реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Продукт элюировали с применением 1,0 М NH<sub>3</sub> в MeOH и фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением бледно-желтой сухой пленки, которую суспендировали в DCM (1 мл) и добавляли триэтиламин (40 мкл, 0,29 ммоль). Добавляли акрилоилхлорид (14,21 мкл, 0,18 ммоль) и смесь

перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением желтого остатка. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и 7 н. аммиаке в MeOH (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 10 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого остатка. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка Waters XSelect CSH C18 ODB, размер частиц силикагеля 5 микрон, диаметр 30 мм, длина 100 мм) с применением смесей воды (содержащей 0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрила с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие первый элюируемый изомер, собирали и концентрировали с получением атропоизомера 1 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (1 мг, 2%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 2,53 – 2,66 (1H, m), 2,83 – 3,14 (3H, m), 3,25 (3H, s), 3,37 – 3,57 (1H, m), 3,63 – 3,9 (3H, m), 3,98 – 4,11 (2H, m), 4,12 – 4,24 (2H, m), 4,3 – 4,48 (1H, m), 5,74 (1H, d), 6,32 (1H, dd), 6,54 (1H, dd), 6,94 – 7,01 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,27 – 7,3 (2H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 463,2. Фракции, содержащие второй элюируемый изомер, собирали и концентрировали с получением атропоизомера 2 1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-c][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она (3 мг, 5%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C): 2,47 – 2,66 (1H, m), 2,86 – 3,11 (3H, m), 3,26 (3H, s), 3,32 – 3,59 (1H, m), 3,69 (1H, d), 3,74 – 3,91 (2H, m), 3,96 – 4,25 (4H, m), 4,29 – 4,45 (1H, m), 5,74 (1H, d), 6,31 (1H, dd), 6,55 (1H, dd), 6,98 (1H, dd), 7,10 (1H, dd), 7,27 – 7,32 (2H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 463,2.

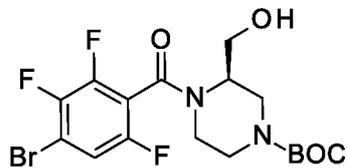
#### 4-Бром-2,3,6-трифторбензойная кислота



2,2,6,6-Тетраметилпиперидин (48 мл, 284,39 ммоль) добавляли по каплям к 2,5 М раствору н-бутиллития в гексанах (114 мл, 284,39 ммоль) в THF (500 мл) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. 1-Бром-2,3,5-трифторбензол (17,06 мл, 142,19 ммоль) добавляли по каплям к смеси при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Затем частями при -78°C добавляли твердый диоксид углерода (18,77 г, 426,58 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М HCl (100 мл), разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 4-бром-2,3,6-трифторбензойной кислоты (30 г, 83%) в виде

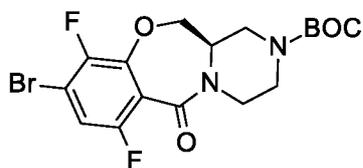
коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 7,16 – 7,23 (1H, m), один способный к обмену протон не наблюдали.

***трет*-Бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2,3,6-трифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



DIPEA (61,6 мл, 352,95 ммоль) добавляли по каплям к 4-бром-2,3,6-трифторбензойной кислоте (30 г, 117,65 ммоль), *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (38,2 г, 176,48 ммоль) и HATU (89 г, 235,3 ммоль) в DMF (400 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). Разбавляли с помощью EtOAc (1000 мл), последовательно промывали водой (300 мл) и насыщенным соевым раствором (3 X 600 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2,3,6-трифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (12 г, 23%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,46 (9H, s), 2,78 – 2,87 (2H, m), 2,87 – 3,17 (2H, m), 3,18 – 3,42 (1H, m), 3,51 – 3,67 (1H, m), 3,67 – 3,81 (1H, m), 3,82 – 4,36 (2H, m), 4,47 – 4,89 (1H, m), 7,14 – 7,23 (1H, m). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M-tBu]<sup>+</sup> = 397.

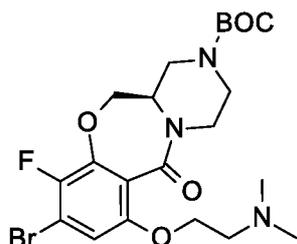
***трет*-Бутил-(12*aR*)-9-бром-7,10-дифтор-6-оксо-3,4,12,12*a*-тетрагидро-6*H*-пиперино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



Гидрид натрия (1,456 г, 36,4 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(3*R*)-4-(4-бром-2,3,6-трифторбензоил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (11 г, 24,27 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 300 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2 x 400 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 50%

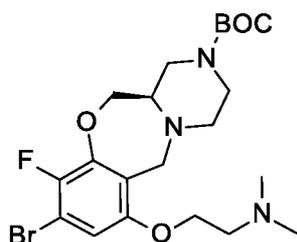
EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (6 г, 57%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 3,43 – 3,55 (1H, m), 3,56 – 3,73 (4H, m), 3,83 – 3,97 (1H, m), 4,10 – 4,19 (1H, m), 4,21 – 4,40 (2H, m), 7,57 – 7,70 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M-tBu]+ = 377.

***tert*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



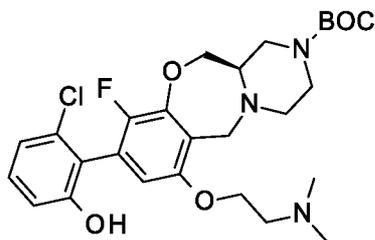
Гидрид натрия (0,208 г, 5,19 ммоль) добавляли к 2-диметиламиноэтанолу (0,383 мл, 3,81 ммоль) в DMF (30 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. *tert*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-7,10-дифтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4] бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат (1,5 г, 3,46 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли к смеси при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 75 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (2 x 150 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 10 до 30% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (1,1 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,42 (9H, s), 2,21 (6H, s), 2,54 – 2,64 (2H, m), 3,22 – 3,30 (1H, m), 3,30 – 3,39 (2H, m), 3,61 – 3,82 (2H, m), 3,90 – 4,16 (5H, m), 4,15 – 4,29 (1H, m), 7,29 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]+ = 502.

***tert*-Бутил-(12a*R*)-9-бром-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиперазино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



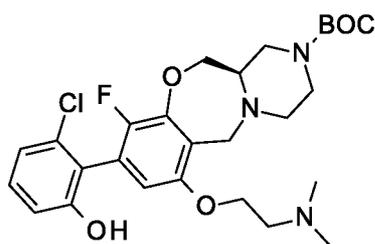
(Ацетилацетонато)(1,5-циклооктадиен)-родий(I) (136 мг, 0,44 ммоль) добавляли к фенилсилану (1896 мг, 17,52 ммоль) и *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-6-оксо-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (1100 мг, 2,19 ммоль) в THF (50 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционная смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>F (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 80% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,8 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,29 – 2,43 (1H, m), 2,53 (6H, s), 2,62 – 2,67 (1H, m), 2,69 – 2,81 (2H, m), 2,97 – 3,03 (1H, m), 3,40 – 3,54 (2H, m), 3,57 – 3,68 (2H, m), 3,68 – 3,81 (2H, m), 3,98 – 4,10 (1H, m), 4,09 – 4,23 (2H, m), 4,29 – 4,39 (1H, m), 7,05 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 488.

***трет*-Бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилат**



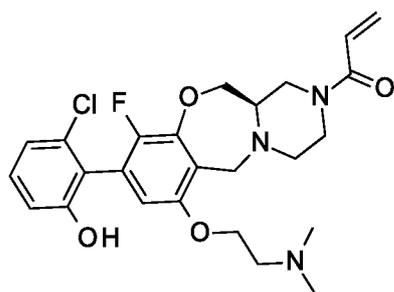
(2-Хлор-6-метоксифенил)бороновую кислоту (371 мг, 2,15 ммоль) добавляли к K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (396 мг, 2,87 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладию(0) (166 мг, 0,14 ммоль) и *трет*-бутил-(12a*R*)-9-бром-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (700 мг, 1,43 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) (соотношение 4:1) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 20 до 40% MeCN в воде (0,1% муравьиной кислоты). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилата (0,5 г, 65%) в виде бесцветного твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,44 (9H, s), 2,90 (6H, s), 3,07 – 3,21 (2H, m), 3,50 – 3,61 (2H, m), 3,75 – 3,92 (2H, m), 4,19 – 4,97 (9H, m), 6,67 – 6,83 (1H, m), 6,93 (1H, d), 7,02 (1H, d), 7,24 (1H, t), 9,97 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 536.

**3-Хлор-2-{(12a*R*)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенол**



TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-карбоксилату (500 мг, 0,93 ммоль) в DCM при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-{(12a*R*)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенола (0,4 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,82 – 2,90 (2H, m), 2,89 (6H, s), 2,94 – 3,19 (4H, m), 3,39 – 3,60 (2H, m), 3,70 – 4,01 (3H, m), 4,13 – 4,32 (3H, m), 4,36 – 4,47 (1H, m), 6,58 – 6,69 (1H, m), 6,86 – 6,96 (1H, m), 7,01 (1H, d), 7,24 (1H, d), 9,01 (1H, t), 9,96 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 436.

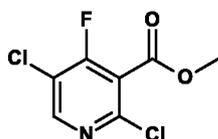
**Поворотный изомер 1, пример 115, и поворотный изомер 2, пример 116, 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (83 мг, 0,92 ммоль) добавляли к DIPEA (481 мкл, 2,75 ммоль) и 3-хлор-2-{(12a*R*)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-9-ил}фенолу (400 мг, 0,92 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и очищали непосредственно посредством препаративной HPLC (колонка: колонка XBridge Shield RP18 OBD, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиной кислоты), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 60 мл/мин.; градиент: от 8 В до 18 В за 10 мин.; 254 ; 220 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением сперва

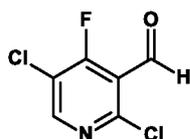
поворотного изомера 1 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,059 г, 11%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,26 (6H, s), 2,40 – 2,43 (1H, m), 2,56 – 2,73 (3H, m), 2,73 – 3,41 (3H, m), 3,56 – 3,60 (1H, m), 3,67 – 3,90 (1H, m), 3,82 – 4,29 (5H, m), 4,38 – 4,31 (1H, m), 5,70 (1H, d), 6,13 (1H, d), 6,53 (1H, d), 6,81 – 6,90 (1H, m), 6,84 – 7,05 (2H, m), 7,22 – 7,30 (1H, m), один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 490. Далее получали поворотный изомер 2 1-[(12a*R*)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил]проп-2-ен-1-она (0,055 г, 11) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 2,58 (1H, d), 2,94 – 3,01 (7H, m), 3,00 – 3,32 (3H, m), 3,60 (2H, d), 3,61 – 4,04 (3H, m), 4,22 – 4,67 (5H, m), 5,79 (1H, d), 6,14 – 6,38 (1H, m), 6,67 (1H, d), 6,75 – 6,96 (2H, m), 6,99 (1H, d), 7,21 – 7,25 (1H, m), один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 490.

### Метил-2,5-дихлор-4-фторникотинат



Раствор метил-2-хлор-4-фторпиридин-3-карбоксилата (20 г, 105,5 ммоль) в THF (300 мл) охлаждали до -45°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 1 М дихлорид литий-магний-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ида в THF (127 мл, 126,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при -45°C, затем по каплям добавляли раствор перхлорэтана (31,2 г, 131,88 ммоль) в THF (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакцию гасили путем добавления насыщенного хлорида аммония, затем разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором и выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением метил-2,5-дихлор-4-фторникотината (14 г, 59%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 4,02 (3H, s), 8,47 (1H, d). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 224.

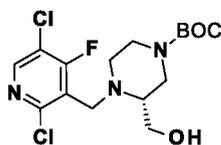
### 2,5-Дихлор-4-фторпиридин-3-карбальдегид



Раствор метил-2,5-дихлор-4-фторникотината (14 г, 50 ммоль) в DCM (200 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере азота. По каплям добавляли 1 М раствор гидроксида ди-изобутилалюминия в гексанах (52,5 мл, 52,5 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру реакции ниже -70°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили с помощью 2 М HCl (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 200 мл). Органический слой высушивали над

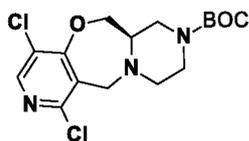
безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-карбальдегида (8 г, 82%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30°C) 8,60 (1H, d), 10,39 (1H, d). Ион по массе не наблюдали.

***трет*-Бутил-(3*R*)-4-[(2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-ил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат**



Ледяную уксусную кислоту (0,212 мл, 3,71 ммоль) добавляли к 2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-карбальдегиду (8 г, 37,12 ммоль) и *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилату (9,63 г, 44,54 ммоль) в DCM (150 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Натрия триацетоксиборогидрид (11,8 г, 55,67 ммоль) затем добавляли к смеси при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество натрия триацетоксиборогидрида (3,93 г, 18,56 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение дополнительных 4 часов. Реакционную смесь гасили путем аккуратного добавления водного насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 30% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(3*R*)-4-[(2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-ил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (9 г, 62%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30°C) 1,41 (9H, s), 2,33 – 2,45 (1H, m), 2,63 – 2,84 (2H, m), 3,24 – 3,34 (1H, m), 3,41 – 3,55 (2H, m), 3,57 – 3,64 (1H, m), 3,65 – 3,73 (2H, m), 3,74 – 3,79 (1H, m), 3,82 – 3,94 (1H, m), 4,09 – 4,19 (1H, m), 8,38 (1H, d). масса/заряд:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394$ .

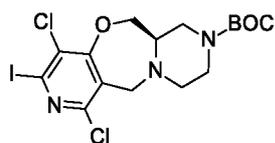
***трет*-Бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиазино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



Раствор *трет*-бутил-(3*R*)-4-[(2,5-дихлор-4-фторпиридин-3-ил)метил]-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (9 г, 22,83 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфере азота охлаждали до 0°C. Гидрид натрия (2,74 г, 68,48 ммоль) добавляли за один раз и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл). Органический слой промывали водой (3 x 250 мл), насыщенным солевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем выпаривали с получением

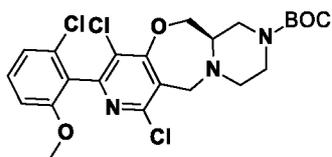
неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 25% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (8 г, 94%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,41 (9H, s), 2,60 – 2,66 (1H, m), 2,80 – 2,97 (4H, m), 3,70 – 3,77 (1H, m), 3,78 – 3,85 (1H, m), 3,88 – 3,97 (1H, m), 3,98 – 4,07 (1H, m), 4,14 – 4,23 (1H, m), 4,50 – 4,59 (1H, m), 8,30 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 374.

***tert*-Бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-3-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



*tert*-Бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат (8 г, 21,38 ммоль) растворяли в THF (100 мл) и охлаждали до -45°C в атмосфере азота. По каплям добавляли 1 М раствор комплекса хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилмагния - хлорида лития в THF/толуоле (64,1 мл, 64,13 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при -45°C. Затем добавляли раствор дийода (8,14 г, 32,06 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при -45°C в течение 15 минут, затем обеспечивали нагревание до 0°C и гасили при 0°C насыщенным хлоридом аммония (10 мл), разбавляли водой (200 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Органический слой промывали насыщенным натрия тиосульфатом, соевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *tert*-бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-3-йод-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (9,7 г, 91%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,60 – 2,69 (1H, m), 2,73 – 3,06 (3H, m), 3,33 – 3,42 (1H, m), 3,66 – 3,85 (2H, m), 3,87 – 4,04 (2H, m), 4,16 – 4,24 (1H, m), 4,45 – 4,60 (1H, m). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 500.

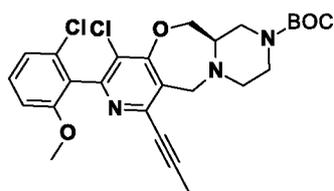
***tert*-Бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-6*a*,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



RuPhos-Pd-G3 (0,936 г, 1,12 ммоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (0,522 г, 1,12 ммоль) добавляли к бескислородной суспензии *tert*-бутил-(6*aR*)-1,4-дихлор-3-йод-

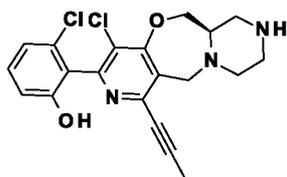
6а,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (5,60 г, 11,20 ммоль), (2-хлор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (2,71 г, 14,56 ммоль) и карбоната натрия (2,37 г, 22,39 ммоль) в 1,4-диоксане (32 мл) и воде (8 мл) (соотношение 4:1). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(6а*R*)-1,4-дихлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (2,2 г, 38%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,55 – 2,64 (1H, m), 2,77 – 3,01 (3H, m), 3,54 – 3,63 (1H, m), 3,74 – 3,98 (3H, m), 4,03 – 4,31 (2H, m), 4,58 – 4,69 (1H, m), 6,84 – 6,92 (1H, m), 7,07 – 7,17 (2H, m), 7,24 (1H, t), 7,46 (1H, t), 8,18 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 514.

***трет*-Бутил-(6а*R*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилат**



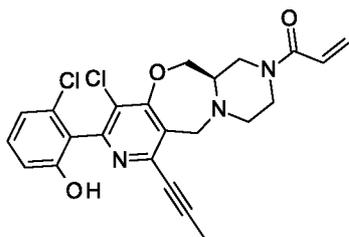
*N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (3,39 мл, 19,42 ммоль) и 1 М проп-1-ин в THF (19,42 мл, 19,42 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(6а*R*)-1,4-дихлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилату (1,00 г, 1,94 ммоль), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (0,108 г, 0,19 ммоль) и метансульфонато-1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфино)-(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладию(II) (0,179 г, 0,19 ммоль) в DMF (15 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов под действием микроволнового излучения. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% THF в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(6а*R*)-4-хлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6*H*)-карбоксилата (0,39 г, 39%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 1,40 (9H, s), 2,09 (3H, s), 2,55 – 2,73 (2H, m), 2,79 – 2,89 (2H, m), 2,90 – 3,02 (1H, m), 3,69 (3H, d), 3,71 – 3,86 (2H, m), 4,00 – 4,13 (3H, m), 4,49 – 4,59 (1H, m), 7,11 (2H, t), 7,43 (1H, t). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 518.

**3-Хлор-2-[(6а*R*)-4-хлор-1-(проп-1-ин-1-ил)-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-12*H*-пиразино[2,1-*c*]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]фенол**



1 М трехбромистый бор в DCM (3,47 мл, 3,47 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилату (0,3 г, 0,58 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 80% MeCN в воде (0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-[(6aR)-4-хлор-1-(проп-1-ин-1-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]фенола (0,14 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,09 (3H, d), 2,75 – 2,92 (1H, m), 2,93 – 3,01 (2H, m), 3,01 – 3,14 (2H, m), 3,24 – 3,35 (2H, m), 4,00 – 4,12 (1H, m), 4,16 – 4,26 (2H, m), 4,55 – 4,68 (1H, m), 6,86 – 7,01 (2H, m), 7,17 – 7,33 (1H, m), 9,98 (1H, s). один способный к обмену протон не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 404.

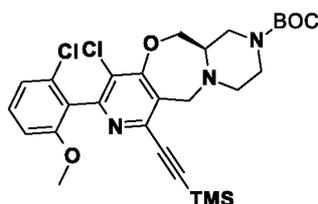
**Поворотный изомер 1, пример 117, и поворотный изомер 2, пример 118, 1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она**



Акрилоилхлорид (19,5 мг, 0,22 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (168 мкл, 0,96 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-[(6aR)-4-хлор-1-(проп-1-ин-1-ил)-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]фенолу (0,13 г, 0,32 ммоль) в DMF (3 мл) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали и каждый атропоизомер отделяли посредством колонки для препаративной HPLC: колонка SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 250 мм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: от 35 В до 45 В за 10 мин.; 254 ; 220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния. Сперва получали поворотный изомер 1 1-[(6aR)-4-

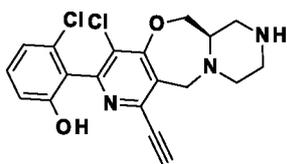
хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она (0,013 г, 9%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,11 (3H, s), 2,53 – 2,58 (1H, m), 2,61 – 2,75 (1H, m), 2,76 – 3,01 (2H, m), 3,04 – 3,21 (1H, m), 3,88 – 4,16 (4H, m), 4,16 – 4,31 (1H, m), 4,48 – 4,64 (1H, m), 5,72 (1H, d), 6,14 (1H, d), 6,74 – 6,93 (2H, m), 6,97 (1H, d), 7,25 (1H, t), 9,95 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 458. Далее получали поворотный изомер 2-1-[(6аR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она (9,1 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,11 (3H, s), 2,53 – 2,58 (1H, m), 2,61 – 2,75 (1H, m), 2,76 – 3,01 (2H, m), 3,04 – 3,21 (1H, m), 3,88 – 4,16 (4H, m), 4,16 – 4,31 (1H, m), 4,48 – 4,64 (1H, m), 5,72 (1H, d), 6,14 (1H, d), 6,74 – 6,93 (2H, m), 6,97 (1H, d), 7,25 (1H, t), 9,95 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 458.

***трет*-Бутил-(6аR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(триметилсилил)этинил]-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилат**



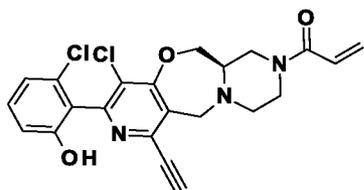
N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (2 мл, 11,65 ммоль) и этинилтриметилсилан (1,5 мл, 11,65 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-(6аR)-1,4-дихлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилату (0,6 г, 1,17 ммоль), 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин) (64,6 мг, 0,12 ммоль) и метансульфонато-1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфино) (2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладию(II) (108 мг, 0,12 ммоль) в DMF (10 мл) при 20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов под действием микроволнового излучения. Реакционную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% TFA). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением *трет*-бутил-(6аR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(триметилсилил)этинил]-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилата (0,3 г, 45%) в виде черного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 0,25 (9H, s), 1,40 (9H, s), 2,77 – 3,03 (3H, m), 3,11 – 3,18 (1H, m), 3,70 (3 H, d), 3,78 – 3,93 (3H, m), 4,25 – 4,40 (3H, m), 4,61 – 4,67 (1H, m), 7,13 (2H, t), 7,45 (1H, t). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 576.

**3-Хлор-2-[(6аR)-4-хлор-1-этинил-6,6а,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил]фенол**



1 М трехбромистый бор в DCM (1977 мкл, 1,98 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-((6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-метоксифенил)-1-[(триметилсилил)этинил]-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-карбоксилату (190 мг, 0,33 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с использованием C18, градиент элюирования от 0 до 100% MeCN в воде (0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством ионообменной хроматографии с применением колонки для SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 М NH<sub>3</sub>/MeOH и чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением 3-хлор-2-((6aR)-4-хлор-1-этинил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил)фенола (0,085 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,54 – 2,68 (2H, m), 2,69 – 2,88 (3H, m), 2,90 – 3,07 (2H, m), 3,68 – 3,77 (1H, m), 4,02 – 4,12 (2H, m), 4,45 – 4,67 (2H, m), 6,87 – 7,01 (2H, m), 7,23 – 7,32 (1H, m). Два способных к обмену протона не наблюдали. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> = 390.

**Поворотный изомер 1, пример 119, и поворотный изомер 2, пример 120, 1-((6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил)проп-2-ен-1-она**

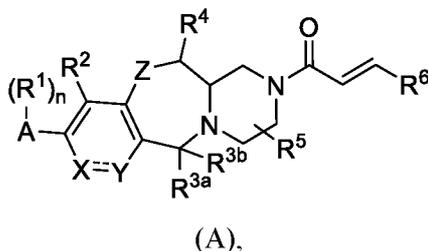


Акрилоилхлорид (19,71 мг, 0,22 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (114 мкл, 0,65 ммоль) добавляли к 3-хлор-2-((6aR)-4-хлор-1-этинил-6,6a,7,8,9,10-гексагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-3-ил)фенолу (85,00 мг, 0,22 ммоль) в DMF (2 мл) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали и каждый атропоизомер отделяли посредством колонки для препаративной HPLC: колонка SunFire C18 OBD Prep, 100 Å, 5 мкм, 19 мм X 250 мм; подвижная фаза A: вода (0,1% FA), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 20 мл/мин.; градиент: от 35 В до 45 В за 10 мин.; 254 ; 220 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, выпаривали до сухого состояния с получением сперва поворотного изомера 1 1-((6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил)проп-2-ен-1-она (0,011 г, 12%) в виде белого твердого

вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,52 – 2,61 (1H, m), 2,64 – 2,73 (1H, m), 2,82 – 3,00 (2H, m), 3,09 – 3,22 (1H, m), 3,89 – 4,17 (4H, m), 4,18 – 4,36 (1H, m), 4,51 – 4,62 (1H, m), 4,67 (1H, s), 5,63 – 5,75 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,77 – 6,89 (1H, m), 6,94 (2H, dd), 7,27 (1H, t), 10,01 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 444. Далее получали поворотный изомер 2-1-((6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-c]пиридо[3,4-f][1,4]оксазепин-8(6H)-ил)проп-2-ен-1-она (6,6 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30°C) 2,52 – 2,61 (1H, m), 2,64 – 2,73 (1H, m), 2,82 – 3,00 (2H, m), 3,09 – 3,22 (1H, m), 3,89 – 4,17 (4H, m), 4,18 – 4,36 (1H, m), 4,51 – 4,62 (1H, m), 4,67 (1H, s), 5,63 – 5,75 (1H, m), 6,14 (1H, d), 6,77 – 6,89 (1H, m), 6,94 (2H, dd), 7,27 (1H, t), 10,01 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> = 444.

## Формула изобретения

1. Соединение формулы (A):



где

A представляет собой фенильную или бициклическую гетероарильную группу;

X и Y соединены двойной связью, и i) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, ii) X представляет собой N, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, или iii) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой N; или

X и Y совместно представляют собой C(O)NR<sup>9</sup>; или

X и Y представляют собой смежные атомы кольца необязательно замещенного 5- или 6-членного N-гетероцикла, конденсированного с ароматическим кольцом, замещенным Z, и X и Y одновременно представляют собой C или представляют собой C и N;

Z представляет собой O, NH или NMe;

R<sup>1</sup> независимо выбран из F, Cl, Br, OH, CH<sub>2</sub>OH, OMe, CH<sub>2</sub>OMe, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкила и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила; n равняется 0, 1, 2 или 3;

R<sup>2</sup> представляет собой H, F, Cl, CCH, CMe, CN, Br, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил, OMe или OEt;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> совместно представляют собой =O, или R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>5</sup> представляет собой H или Me;

R<sup>6</sup> представляет собой H или CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>;

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбраны из H, F, Cl, CCH, CC(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), CCCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, CCCH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), CN, Me, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, OH, OMe, O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил), O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>дейтероалкил), O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкил), O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, CH<sub>2</sub>OMe, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(2-пиридил) или необязательно замещенного 3-, 4-, 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла, или

R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> объединены с образованием необязательно замещенного 5- или 6-членного карбоцикла или гетероцикла;

R<sup>9</sup> выбран из H, Me, Et, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>фторалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где i) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, ii) X представляет собой N, и Y представляет собой CR<sup>8</sup>, или iii) X представляет собой CR<sup>7</sup>, и Y представляет собой N.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где  $Z$  представляет собой  $O$ .
4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  представляют собой  $H$ .
5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^4$  представляет собой  $H$ .
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^6$  представляет собой  $H$ .
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $A$  представляет собой фенил.
8. Соединение по п. 1, выбранное из
  - (12a*S*)-2-акрилоил-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-6-она;
  - 1-((12a*S*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - 1-((12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-метокси-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она;
  - (12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она;
  - 1-((12a*R*)-10-хлор-9-(5-метил-1*H*-индазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - (12a*R*)-10-хлор-8-фтор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она;
  - 1-((12a*R*)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-гидрокси-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - 1-((12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-имидазол-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-7-карбонитрила;
  - 1-((12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-7-(1*H*-пиразол-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - 1-((12a*R*)-10-хлор-8-фтор-9-(5-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6*H*-бензо[*f*]пиразино[2,1-*c*][1,4]оксазепин-2(1*H*)-ил)проп-2-ен-1-она;
  - (12a*R*)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-6-она;
  - (12a*R*)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12а-гексагидро-6*H*-пиразино[2,1-*c*][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метил-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-6-она;

1-[(12aR)-8,10-дихлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

8-[(12aR)-10-хлор-8-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9-ил]-7-метилизохинолин-1(2H)-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-метокси-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aS)-10-хлор-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aS)-10-хлор-11-метил-9-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(проп-2-еноил)-1,3,4,11,12,12a-гексагидропиразино[2,1-с][1,4]бензодиазепин-6(2H)-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)-8-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aR)-10-хлор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8,10-дифтор-9-[2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-этил-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-[2-(дифторметил)-6-гидроксифенил]-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-(проп-2-еноил)-1,2,3,4,12,12a-гексагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-8-карбонитрила;

1-[(12aR)-9-(2-бром-6-гидроксифенил)-8,10-дифтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8-хлор-10-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8-хлор-10-этинил-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-этинил-8-фтор-9-(2-гидрокси-6-метилфенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(6aR)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-8-(проп-2-еноил)-2,6,6а,7,8,9,10,12-октагидро-1H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она;

1-[(6aR)-1,4-дихлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

(6aR)-4-хлор-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8-(проп-2-еноил)-2,6,6а,7,8,9,10,12-октагидро-1H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-1-она;

1-[(8aR)-6-хлор-5-(2-фтор-6-гидроксифенил)-8а,9,11,12-тетрагидро-14H-пиразино[2,1-с][1,2,4]триазоло[4',3':1,2]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-10(8H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7а,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она; и

1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-метил-2,7а,8,10,11,13-гексагидропиразино[2',1':3,4][1,4]оксазепино[7,6-*g*]индазол-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-8-этинил-9-(2-фтор-6-гидроксифенил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(7aR)-5-хлор-4-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-метил-1,7а,8,10,11,13-гексагидроимидазо[4,5-*g*]пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-9(7H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-8-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-этинил-6а,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-10-метил-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7,8-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-10-фтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-этинил-7,10-дифтор-3,4,12,12а-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(дифторметокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(циклопропилокси)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-((12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-бензо[*f*]пиразино[2,1-с][1,4]оксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[(пиридин-4-ил)метокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(2-метоксиэтокси)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-10-фтор-8-[2-(пиперидин-1-ил)этокси]-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(проп-1-ин-1-ил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-2-[(<sup>2</sup>H<sub>3</sub>)метилокси]-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[2,3-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(12aR)-10-хлор-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-8-(метоксиметил)-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она; и

1-[(12aR)-9-(2-хлор-6-гидроксифенил)-7-[2-(диметиламино)этокси]-10-фтор-3,4,12,12a-тетрагидро-6H-пиразино[2,1-с][1,4]бензоксазепин-2(1H)-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-(проп-1-ин-1-ил)-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она и

1-[(6aR)-4-хлор-3-(2-хлор-6-гидроксифенил)-1-этинил-6a,7,9,10-тетрагидро-12H-пиразино[2,1-с]пиридо[3,4-*f*][1,4]оксазепин-8(6H)-ил]проп-2-ен-1-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из предыдущих пунктов, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8 для применения в качестве лекарственного препарата.

11. Соединение для применения по п. 10 для применения в лечении нарушений, опосредованных мутациями G12C в KRAS, NRAS или HRAS.

12. Соединение для применения по п. 10 или п. 11 для применения в лечении рака.

13. Способ лечения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-8.

14. Способ лечения по п. 13, где у пациента, нуждающегося в этом, имеется нарушение, опосредованное мутациями G12C в KRAS, NRAS или HRAS.
15. Способ лечения по п. 13 или п. 14, где пациент, нуждающийся в этом, страдает от рака.
16. Применение соединения по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата, например лекарственного препарата для лечения рака.