

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192523** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.05.25

(22) Дата подачи заявки
2020.03.13

(51) Int. Cl. **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)

**(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ
МОДУЛЯТОРОВ EED И PRC2**

(31) **62/819,064**

(32) **2019.03.15**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/022724**

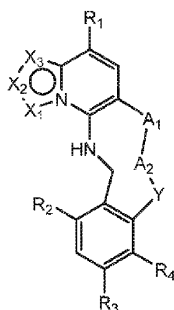
(87) **WO 2020/190754 2020.09.24**

(71) Заявитель:
**ФУЛКРАМ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Ефремов Иван Викторович,
Казмирски Стивен, Ли Цини, Томпсон
Ш Лорин А., Уоллес Оуэн Брендан
(US), Джонстон Шон Доналд, Чжоу
Фэн (CA), Рал Питер (US)**

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

(57) Изобретение относится к модуляторам развития эмбриональной эктодермы (EED) и/или репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2), применяемого в лечении нарушений или заболеваний, ассоциированных с EEC и PRC2, являющимся производными макроциклического азолопиридина, и их композициям формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, отличающееся тем, что X₁, X₂, X₃, A₁, A₂, Y, R₁, R₂, R₃ и R₄ такие, как описаны в настоящем документе.

A1

202192523

202192523

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-570539EA/050

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОЛОПИРИДИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ EED И PRC2

Родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается преимущество и приоритет предварительной заявки на патенте США № 62/819,064, поданной 15 марта 2019, полное содержание которой включено в настоящий документ в качестве ссылки полностью.

Описание текстового файла, представленного электронно

Настоящая заявка содержит список последовательностей, который был представлен в формате ASCII через EFS-Web и поэтому включен в качестве ссылки полностью. Указанная копия ASCII, созданная 11 марта 2020, названа "FULC-034-01WO_SeqList.txt" и имеет размер 6 КБ.

Область техники

Настоящее описание относится к макроциклическим производным азолопиридина, композициям, содержащим эти соединения, способам лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с развитием эмбриональной эктодермы (EED) и/или репрессивным комплексом Polycomb 2 (PRC2), *например*, через модулирование экспрессии гена, и способы синтеза этих соединений.

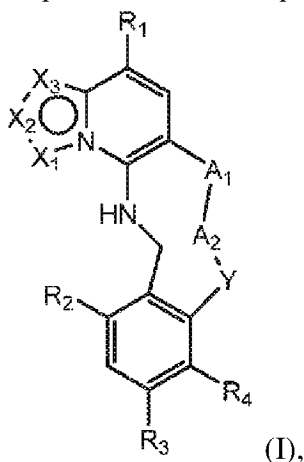
Уровень техники

Группа белков Polycomb (PcG) является семейством хроматин модифицирующих ферментов, которые играют ключевую роль в экспрессии гена и являются дерегулированными во многих заболеваниях человека. Семейство PcG включает два класса репрессивных комплексов Polycomb (PRC), а именно, репрессивный комплекс Polycomb 1 (PRC1) и репрессивный комплекс Polycomb 2 (PRC2). PRC2 включает SUZ12 (супрессор *zeste 12*), EED (развитие эмбриональной эктодермы) и каталитическую субъединицу, EZH2 (энхансер гомолога *zeste 2*), и подавляет гены метилирующим гистон H3 лизином 27 (H3K27me3) на и вокруг промоторных областей генов. Этот критический компонент регулирования хроматина вовлечен в модулирование транскрипции гена и имеет критическую функцию в развитии, дифференциации и регенерации. Хотя EZH2 является каталитической субъединицей, PRC2 минимально требует EED и SUZ12 для своей метилтрансферазной активности. Было обнаружено, что EED, SUZ12 и EZH2 сверхэкспрессируются во множестве раков, которые включают, но не ограничены ими, гепатоцеллюлярную карциному, рак молочной железы, рак простаты и т.д. Активирующие мутации в EZH2 были найдены у пациентов с FL (фолликулярной лимфомой) и DLBCL (диффузной В-крупноклеточной лимфомой). EED как правило опосредует репрессию активности гена через связывание с ди- и триметилированным лизином 27 гистона 3, где он аллостерически активирует активность EZH2 из PRC2. Также было описано, что EED привлекает PRC1 к H3K27me3 локусу и улучшает опосредованную PRC1 активность H2A убиквитин E3 лигазы.

Взятые вместе, EED является критическим регулятором PRC2 при выключении экспрессии генов и генных кластеров, вовлеченных в развитие, включая, но не ограничиваясь ими, фетальные ортологи (т.е. гамма глобин), гены Нох, инактивацию хромосомы X, и т.д. Таким образом, EED представляет фармакологическую мишень для лечения заболеваний или нарушений для действия транскрипции на конкретные гены-мишени в крови и других тканях. Существует необходимость в малых молекулах, которые модулируют EED и/или PRC2.

Сущность изобретения

Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы I:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, энантиомерам, изомерам и таутомерам,

где:

X_1 , X_2 и X_3 независимо являются N или C(R_5), при условии, что X_1 , X_2 и X_3 все не являются N и, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N;

A_1 является связью, -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR₈-, -S-, -S(O)- или -SO₂-;

A_2 и Y независимо являются в каждом случае -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR₈-, -S-, -S(O)- или -SO₂-;

R_1 является H, галогеном, -NR₈R₉-, -P(O)(OR₈)(OR₉), -C(O)R₈-, -C(O)NR₈R₉-, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, C₃-C₈ спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R₆;

R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂-, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещен одним или несколькими R₇;

R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂-, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещен одним или несколькими R₇,

или R_4 и R_9 взятые вместе могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈

циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;

R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_7 ;

R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, OH, $-NR_8R_9$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арил или гетероарил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ; или

два R_6 могут быть объединены с образованием C_3-C_{10} циклоалкила, C_5-C_8 циклоалкенила, гетероциклила, арила или гетероарила, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;

R_7 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

R_8 в каждом случае независимо является H, OH, галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;

R_9 в каждом случае независимо является H, галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} ;

или R_8 и R_9 взятые вместе образуют C_3-C_6 циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен R_{10} ; и

R_{10} в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)R_{12}$, $-S(O)R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом; и

R_{11} и R_{12} независимо являются H, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

Другой аспект относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или

поверхностно-активное вещество.

Другой аспект изобретения направлен на способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией развития эмбриональной эктодермы (EED). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

Другой аспект относится к способу лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с модуляцией репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения рака, выбранного из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, других лимфом, лейкоза, множественной миеломы, мезотелиомы, рака желудка, злокачественной рабдоидной опухоли, гепатоцеллюлярного рака, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака желчных протоков и желчного пузыря, рака мочевого пузыря, опухолей головного мозга, включая нейробластому, шванному, глиому, глиобластому и астроцитому, рака шейки матки, рака толстой кишки, меланомы, рака эндометрия, рака пищевода, рака головы и шеи, рака легких, рака носоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, опухолей паращитовидной железы, опухолей матки и сарком мягких тканей.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения нарушений, связанных с кровью, выбранных из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML) (например, острого промиелоцитарного лейкоза, APL), амилоидоза, анемии, апластической анемии, синдромов недостаточности костного мозга, хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), тромбоза глубоких вен (DVT), анемии Даймонда-Блэкфана, врожденного дискератоза (DKC), эозинофильного нарушения, эссенциальной тромбоцитемии, анемии Фанкони, болезни Гоше, гемохроматоза, гемолитической анемии, гемофилии, наследственного сфероцитоза, лимфомы Ходжкина, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), синдромов наследственной недостаточности костного мозга, железодефицитной анемии, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, лейкоза крупнозернистых лимфоцитов (LGL), лейкоза, лейкопении, мастоцитоза, моноклональной гаммопатии, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелофиброза, миелопролиферативных новообразований (MPN), неходжкинской лимфомы, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), пернициозной анемии (дефицита B12), истинной полицитемии, порфирии, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), легочной эмболии (PE), синдрома Швахмана-Даймонда (SDS), серповидно-клеточной анемии (SCD), талассемии (например, β -талассемии), тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), венозной тромбоэмболии, болезни фон Виллебранда и макроглобулинемии Вальденстрема

(лимфоплазмоцитарной лимфомы).

Настоящее изобретение также относится к способам лечения серповидно-клеточной анемии (SCD) или β -талассемии. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение также относится к способам лечения аневризмы грудного отдела аорты, ишемической болезни сердца, стеноза, гипертензии легочной артерии (ПАН), фиброза печени, аллергического воспаления, пигментной дистрофии сетчатки, септического шока, вируса простого герпеса, цитомегаловируса человека, α -талассемии, семейной фибрилляции предсердий, общего переменного иммунодефицита, синдрома аневризмы-остеоартрита и синдрома приобретенного иммунодефицита. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I для лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией развития эмбриональной эктодермы (EED).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы I для лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2).

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I для использования в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, связанного с развитием эмбриональной эктодермы (EED).

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I для использования в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, связанного с репрессивным комплексом Polycomb 2 (PRC2).

Подробное описание изобретения

EED опосредует репрессию активности гена путем связывания с ди- и триметилированным лизином 27 гистона 3, где он аллостерически активирует метилтрансферазную активность PRC2, выполняет функцию рекрутинга PRC1 в локусы H3K27me3, усиливает опосредованную PRC1 активность H2A убиквитина E3 лигазы и регулирует PRC2 в выключении экспрессии генов и генных кластеров, вовлеченных в развитие, *т.е.*, Нох генов, и инактивации X хромосомы. Таким образом, EED и/или PRC2 предоставляет фармакологическую мишень для заболеваний или нарушений, включая рак, для воздействия на транскрипцию.

Гемоглобин является критически важным белком, участвующим в транспорте кислорода по телу позвоночных. Он находится в красных кровяных клетках и состоит из двух α субъединиц и двух β субъединиц. Композиция гемоглобина регулируется в процессе развития, когда геном человека кодирует несколько версий этих белков, которые экспрессируются на разных стадиях развития (Blobel et al., Exp. Hematol. 2015, incorporated herein by reference; Stamatoyannopoulos G, Exp. Hematol. 2005, включен в настоящий документ в качестве ссылки). В общем, фетальный гемоглобин (HbF) состоит

из двух субъединиц гемоглобина γ (Hb γ) и две субъединицы гемоглобина α (Hb α) и зрелый гемоглобин (HbA) состоит из двух субъединиц гемоглобина β (Hb β) и две субъединицы Hb α . Таким образом, β субъединицей, используемой в течение эмбриональной стадии развития, является (Hb γ) и переключается на гемоглобин β (Hb β) после рождения. Нарушения, связанные с красными клетками крови, такие как серповидноклеточная анемия (SCD) и β -талассемии обусловлены изменениями в гене для β субъединицы гемоглобина (Hb β). SCD является аутосомно-рецессивным заболеванием, вызванным одной мутацией в обеих копиях HBB гена (E6V). Эмбриональный ортолог Hb β , гемоглобин γ (Hb γ), может изменить связанную с болезнью патофизиологию в этих нарушениях также через образование комплексов с требуемой α субъединицей гемоглобина (Paikari and Sheehan, Br. J. Haematol. 2018, включен в настоящий документ в виде ссылки; ; Lettre and Bauer, Lancet 2016, включен в настоящий документ в качестве ссылки). Поскольку экспрессия β -подобного глобина регулируется в процессе развития, с уменьшением фетального ортолога (γ), происходящим вскоре после рождения, одновременно с увеличением зрелого ортолога (β), было выдвинуто предположение, что поддержание экспрессии γ ортолога против выработки серповидно-клеточных эритроцитов, может оказывать терапевтическую пользу у детей и взрослых.

Регуляция экспрессии β -подобных субъединиц в процессе развития является фокусом интенсивных исследований на протяжении десятилетий (Li et al. Blood 2002, включен в настоящий документ в качестве ссылки). Все пять β -подобных субъединиц у человека находятся на хромосоме 11, где их геномная локация соответствует их временному профилю экспрессии. Дистальный кластер усиливающих элементов, называемый регуляторными областями локусов (LCR), координирует профиль экспрессии на локусе β глобина, где множественные факторы транскрипции, в том числе GATA1, GATA2, KLF1, KLF2 и MYB и TAL1, связываются в определенных локациях в пределах LCR в определенные моменты времени при развитии. Пять β -подобных субъединиц человека включают эпсилон (HBE1; ϵ), гаммаG (HBG2; γ), гаммаA (HBG1; γ), дельта (HBD; δ) и бета (HBB; β). HBE1 экспрессируется во время развития эмбриона, HBG1 и HBG2 экспрессируются во время внутриутробного развития, а HBD и HBB экспрессируются у взрослых людей. HBG1 и HBG2 гены кодируют идентичные белки, за исключением одной аминокислотной замены на остатке 136 (HBG1=gly; HBG2=ala). Функционально, однако, активация любого гена может компенсировать мутантный или дефектный зрелый Hb β .

Серповидно-клеточная анемия (SCD) вызывается гомозиготными мутациями в продукте гена HBB (E6V), что приводит к образованию мутантного белка гемоглобина (HbS). В условиях обеднения кислородом, белок HbS полимеризуется, что приводит к аномальной морфологии эритроцитов. Эта аномальная морфология может привести к множественным патологическим симптомам, включая вазоокклюзию, болевые кризы, легочную гипертензию, повреждение органов и инсульт. Экспрессия белка фетального гемоглобина может обратить вспять патофизиологию SCD за счет ингибирования

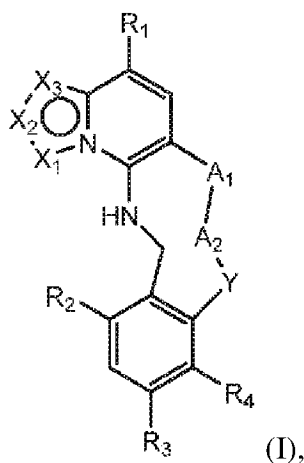
полимеризации HbS и морфологически дефектных эритроцитов. SCD поражает миллионы людей во всем мире и является наиболее распространенным наследственным нарушением, связанным с кровью в Соединенных Штатах (от 70000 до 80000 американцев). SCD часто встречается у афроамериканцев, где, по оценкам, встречается у 1 из 500 человек. β -талассемия вызывается мутациями в гене HBB и является результатом снижения продуцирования гемоглобина. Мутации в гене HBB обычно снижают выработку зрелого белка β -глобина, что приводит к низким уровням зрелого гемоглобина, HbA. Это приводит к нехватке эритроцитов и недостаточному распределению кислорода по организму. Пациенты с β -талассемией могут испытывать слабость, усталость и подвержены риску развития аномальных тромбов. Тысячи детей рождаются с β -талассемией каждый год, где симптомы, как правило, обнаруживаются в течение первых двух лет жизни. Идентификация факторов, которые регулируют экспрессию фетального гемоглобина, может быть полезной мишенью для лечения SCD и β -талассемиях, так как активация фетального гемоглобина может компенсировать мутантный белок HbS при SCD или отсутствие HbA при β -талассемиях.

На основании клинических и доклинических исследований, активация гемоглобина γ (Hb γ) является предлагаемым механизмом для соединений, включая Палмолидомид и Гидроксимочевину и мишени, включающие EHMT1/EHMT2 и LSD1 (Moutouh-de Parseval et al. J. Clin. Invest. 2008, включен в настоящий документ в качестве ссылки; Letvin et al. NEJM 1984, включен в настоящий документ в качестве ссылки; Renneville et al. Blood 2015, включен в настоящий документ в качестве ссылки; Shi et al. Nature Med. 2015, включен в настоящий документ в качестве ссылки). Мы обнаружили, что лечение ингибиторами функции репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2) через таргетирование субъединицы EED приводит к усилению активации Hb γ .

Комплекс PRC2 представляет собой эволюционно консервативный мультисубъединичный регуляторный комплекс хроматина, который функционирует при репрессии экспрессии генов (Margueron and Reinberg, Nature 2011, включен в настоящий документ в качестве ссылки). Четыре коровые субъединицы PRC2 включают EED, SUZ12, RbAp48 и EZH1 или EZH2. EZH1 и EZH2 обладают метилтрансферазной активностью и катализируют триметилирование лизина 27 на гистоне H3 (H3K27me3). Субъединица EED может связываться с меткой H3K27me3 и стимулировать активность метилтрансферазы EZH2. Дополнительные субъединицы могут связываться с PRC2, что может влиять на локализацию комплекса на хроматине в определенных областях генома, что приводит к образованию хроматиновых доменов, меченых H3K27me3. Отложение модификации H3K27me3 обычно связано с репрессией экспрессии гена.

Настоящее изобретение представляет, *кроме прочего*, модуляторы EED и/или PRC2 и профилактические меры для лечения заболеваний и нарушений, связанных с EED и/или PRC2.

В первом аспекте, в изобретении представлены соединения формулы I:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, энантиомерам, изомерам и таутомерам, где X_1 , X_2 , X_3 , A_1 , A_2 , Y , R_1 , R_2 , R_3 и R_4 такие, как описано выше.

Подробности изобретения изложены в прилагаемом ниже описании. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в настоящем документе, можно использовать на практике или при тестировании настоящего изобретения, здесь описаны иллюстративные методы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в области, к которой принадлежит это изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в этом описании, полностью включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Определения

Артикли «а» и «an» используются в этом описании для обозначения одного или более чем одного (т.е., по меньшей мере, одного) грамматического объекта статьи. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «и/или» используется в этом описании для обозначения «и» или «или», если не указано иное.

Термин «необязательно замещенная» означает, что данная химическая группа (*например*, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связана с другими заместителями (*например*, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (*например*, чистым углеводородом). Альтернативно, та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она может в любой точке цепи быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом, термин «необязательно замещенная» означает, что данная химическая группа потенциально может содержать другие функциональные группы, но не обязательно имеет какие-либо

дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при обязательном замещении описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил, -OC₂-C₆ алкенил, -OC₂-C₆ алкинил, -C₂-C₆ алкенил, -C₂-C₆ алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -OC(O)OC₁-C₆ алкил, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)NHC₁-C₆ алкил, -S(O)₂-C₁-C₆ алкил, -S(O)NHC₁-C₆ алкил и S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂.

Если специально не определено иное, термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют 1-2 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если они содержат два ароматических кольца (бициклические, *и т.д.*), ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одной точке (*например*, бифенил) или конденсированы (*например*, нафтил). Арильная группа может быть обязательно замещена одним или несколькими заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями, в любой точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваются ими, -H, -галоген, -O-C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил, -OC₂-C₆ алкенил, -OC₂-C₆ алкинил, -C₂-C₆ алкенил, -C₂-C₆ алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -OC(O)OC₁-C₆ алкил, NH₂, NH(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂-C₁-C₆ алкил, -S(O)NHC₁-C₆ алкил и S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂. Сами заместители могут быть обязательно замещенными. Кроме того, при наличии двух конденсированных колец арильные группы, определенные в настоящем описании, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типовые кольцевые системы этих арильных групп включают инданил, инденил, тетрагидронафталенил и тетрагидробензоаннуленил.

Если специально не определено иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-10 кольцевыми атомами или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O или S, остальные кольцевые атомы являются C. Гетероарил, определенный в настоящем документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал обязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры включают, но не ограничиваются ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, пиразинил, индолил, тиафен-2-ил, хинолил, бензопиранил, тиазолил и их производные. Кроме того, при наличии двух конденсированных колец, арильные группы, определенные в настоящем документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типовые кольцевые системы этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиафенил, дигидробензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин и дигидробензоксианил.

Галоген или «гало» относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Алкил означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры C_1 - C_6 алкильной группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

«Алкокси» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1-12 атомов углерода, содержащему концевой «О» в цепи. Примеры алкоксигрупп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пентокси группы.

«Алкенил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит, по меньшей мере, одну двойную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил.

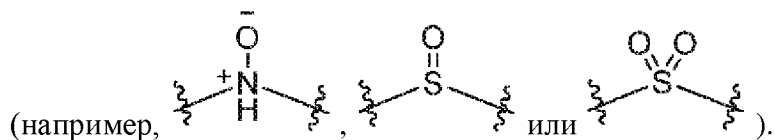
«Алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2-12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит, по меньшей мере, одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил.

Используемый здесь термин «галоалкил» относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, которая замещена одним или несколькими галогеном. Примеры галоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил *и т.д.*

«Циклоалкил» означает моноциклические или бициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборан, норборен, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[1.1.1]пентан или бицикло[2.2.2]октен.

«Гетероцикл» или «гетероциклоалкил» означает моноциклический или полициклический радикал с 3-24-членным кольцом, содержащий атомы углерода и гетероатомы, взятые из содержащих один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, и где нет делокализованных π электронов (ароматичности), общих для атома углерода кольца или гетероатомов. Гетероциклические кольца включают, но не ограничиваются ими, оксетан, азетанин, тетрагидрофуран, пирролидин, оксазолин, оксазолидин, тиазолин, тиазолидин, пиранин, тиопиранин, тетрагидропиранин, диоксалин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, тиоморфолин S-оксид, тиоморфолин S-диоксид, пиперазин, азепин, оксепин, диазепин, тропан и гомотропан. В соответствии с настоящим изобретением, гетероцикл относится к структурам насыщенных или частично насыщенных не ароматических колец, в которых имеется, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из группы N, O или S. В некоторых вариантах осуществления,

один или несколько гетероатомов в гетероциклиле представлены в окисленном состоянии



«Спироциклоалкил» или «спироциклил» означает карбогенные бициклические кольцевые системы, в которых оба кольца связаны через один атом. Кольца могут быть разными по размеру и характеру, или одинаковыми по размеру и характеру. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. Один или несколько атомов углерода в спироцикле могут быть замещены гетероатомом (*например*, O, N, S или P). (C₅-C₁₂) спироциклоалкилом является спироцикл, содержащий от 5 до 12 атомов углерода. Один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

Термин «спирогетероциклоалкил» или «спирогетероциклил» означает спироцикл, в котором, по меньшей мере, один из атомов в одном из колец является гетероатомом. В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из атомов в одном из колец является O, N, S или P.

Используемый здесь термин «оксо» относится к группе «=O».

Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей изобретения не могут влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых вода является молекулой растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие различные количества воды.

Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковую композицию и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы I могут иметь один или несколько асимметричных атомов и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров. Термин стереоизомер может также охватывать атропоизомеры, которые возникают из-за затрудненного вращения вокруг одинарной связи, например, в соединениях, имеющих замещенную бифенильную группу.

Описание также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Типовые «фармацевтически приемлемые соли» включают, *например*, водорастворимые и не водорастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат,

битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуляриат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фьюнатар, глюцепат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, миндалят, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

«Пациентом» или «субъектом» является млекопитающее, *например* человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или примат, отличный от человека, такой как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

«Эффективным количеством» при использовании в связи с соединением является количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

Термин «носитель», используемый в этом описании, охватывает носители, эксципиенты и разбавители и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Термин «лечение» по отношению к субъекту относится к улучшению, по меньшей мере, одного симптома нарушения у субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение нарушения.

Термин «нарушение» используется в этом описании для обозначения, и используется взаимозаменяемо с терминами заболевание, состояние или болезнь, если не указано иное.

Термин «вводить», «введение» или «введение», используемый в данном описании, относится либо к прямому введению субъекту описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции, либо к введению субъекту производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции, которая может образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

Термин «пролекарство», используемый в данном описании, означает соединение, которое превращается *in vivo* метаболическими средствами (*например*, гидролизом) в описанное соединение.

В одном варианте осуществления, X_1 является N или $C(R_5)$. В одном варианте осуществления, X_1 является N. В одном варианте осуществления, X_1 является $C(R_5)$. В

одном варианте осуществления, X_2 является N. В одном варианте осуществления, X_2 является $C(R_5)$. В одном варианте осуществления, X_3 является N. В одном варианте осуществления, X_3 является $C(R_5)$.

В одном варианте осуществления, A_1 является связью, $-C(R_8)(R_9)-$, $-O-$, $-NR_8-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-SO_2-$.

В одном варианте осуществления, A_2 и Y независимо являются в каждом случае $-C(R_8)(R_9)-$, $-O-$, $-NR_8-$ или $-SO_2-$.

В одном варианте осуществления, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, $-O-$, $-NR_8-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-SO_2-$. В одном варианте осуществления, A_1 является связью. В одном варианте осуществления, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$ или $-O-$. В одном варианте осуществления, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$. В одном варианте осуществления, A_1 является $-O-$. В одном варианте осуществления, A_1 является $-NR_8-$. В одном варианте осуществления, A_1 является $-S-$. В одном варианте осуществления, A_1 является $-S(O)-$. В одном варианте осуществления, A_1 является $-SO_2-$.

В одном варианте осуществления, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, $-O-$, $-NR_8-$ или $-SO_2-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$ или $-O-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-O-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-NR_8-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-S-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-S(O)-$. В одном варианте осуществления, A_2 является $-SO_2-$.

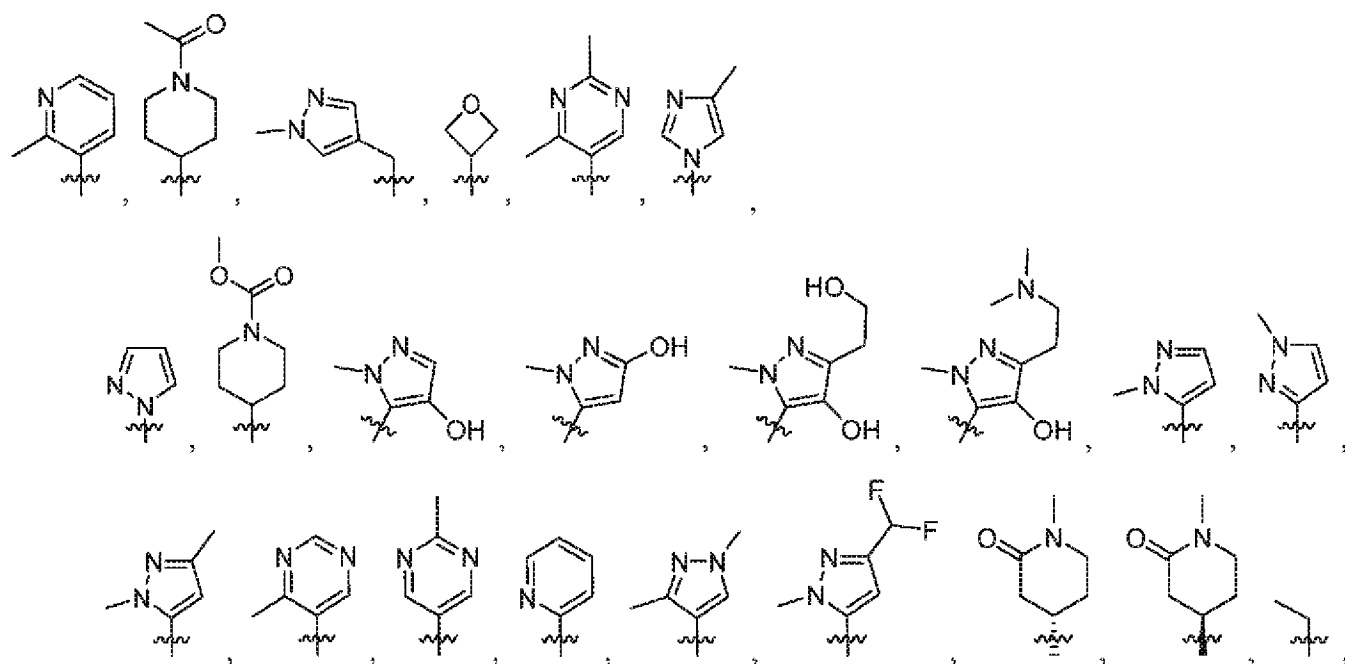
В одном варианте осуществления, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, $-O-$, $-NR_8-$ или $-SO_2-$. В одном варианте осуществления, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ или $-O-$. В одном варианте осуществления, Y является $-C(R_8)(R_9)-$. В одном варианте осуществления, Y является $-O-$. В одном варианте осуществления, Y является $-NR_8-$. В одном варианте осуществления, Y является $-S-$. В одном варианте осуществления, Y является $-S(O)-$. В одном варианте осуществления, Y является $-SO_2-$.

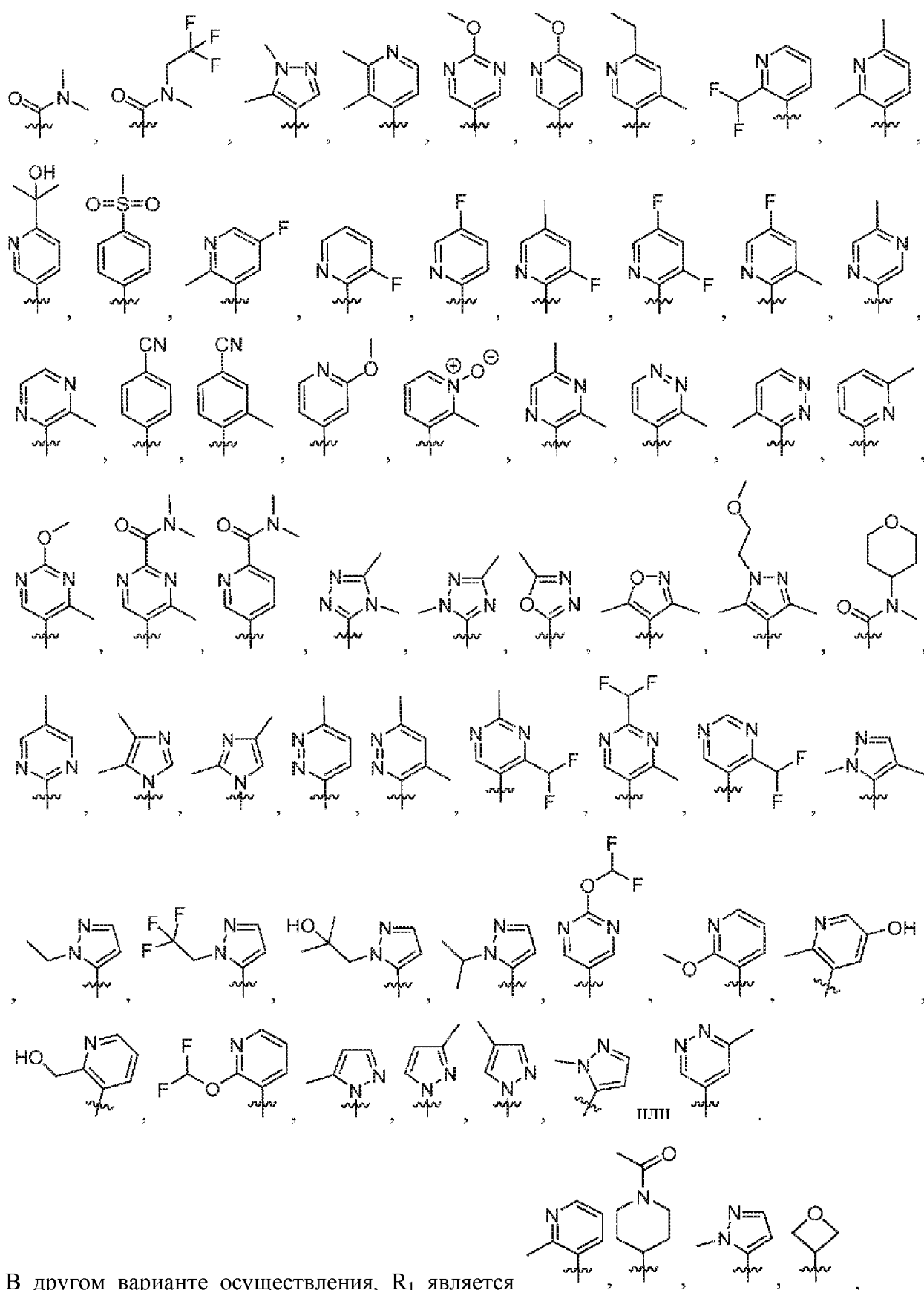
В одном варианте осуществления, R_1 является H, галогеном, $-NR_8R_9$, $-P(O)(OR_8)(OR_9)$, $-C(O)R_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, C_3-C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_1 является H. В одном варианте осуществления, R_1 является $-NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_1 является $-P(OR_8)(OR_9)$. В одном варианте осуществления, R_1 является $-C(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_1 является $-C(O)NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_1 является $-CN$. В одном варианте осуществления, R_1 является C_1-C_6 алкилом. В одном варианте осуществления, R_1 является C_1-C_6 алкокси. В одном варианте осуществления, R_1 является C_2-C_6 алкенилом. В одном варианте осуществления, R_1 является C_2-C_6 алкинилом. В одном варианте осуществления, R_1 является C_3-C_{10} циклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_1 является C_5-C_8 циклоалкенилом. В одном варианте осуществления, R_1 является C_3-C_8 спироциклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_1 является спирогетероциклилом.

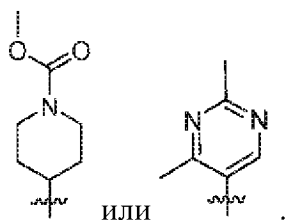
В одном варианте осуществления, R_1 является гетероциклилом. В одном варианте осуществления, R_1 является арилом. В одном варианте осуществления, R_1 является гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R_1 является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является C_1 - C_6 алкокси, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является C_2 - C_6 алкенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является C_2 - C_6 алкинилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является C_3 - C_{10} циклоалкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является C_5 - C_8 циклоалкенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является C_3 - C_8 спироциклоалкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является спирогетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является арилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 . В одном варианте осуществления, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

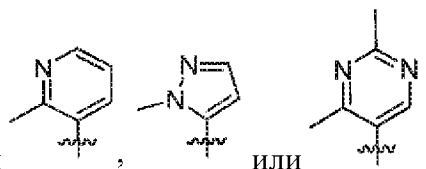
В другом варианте осуществления, R_1 является



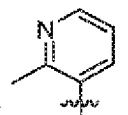




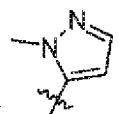
В другом варианте осуществления, R_1 является



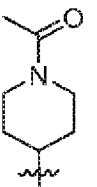
В другом варианте осуществления, R_1 является



В другом варианте осуществления, R_1 является



В одном варианте осуществления, R_1 является



В одном варианте осуществления, R_2 в каждом случае независимо является Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом. В одном варианте осуществления, R_2 является Н. В одном варианте осуществления, R_2 является галогеном. В одном варианте осуществления, R_2 является -ОН. В одном варианте осуществления, R_2 является -NH₂. В одном варианте осуществления, R_2 является -CN. В одном варианте осуществления, R_2 является C₁-C₆ алкилом. В одном варианте осуществления, R_2 является C₁-C₆ алкокси. В одном варианте осуществления, R_2 является C₂-C₆ алкенилом. В одном варианте осуществления, R_2 является C₂-C₆ алкинилом.

В одном варианте осуществления, R_2 является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_2 является C₁-C₆ алкокси, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_2 является C₂-C₆ алкенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_2 является C₂-C₆ алкинилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, R_3 в каждом случае независимо является Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом. В одном варианте осуществления, R_3 является Н. В одном варианте осуществления, R_3 является галогеном. В одном варианте осуществления, R_3 является -ОН. В одном варианте осуществления, R_3 является -NH₂. В одном варианте осуществления, R_3 является -CN. В одном варианте осуществления, R_3 является C₁-C₆

замещенный одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_4 и R_9 могут образовывать гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R_{10} .

В одном варианте осуществления, R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_5 является H. В одном варианте осуществления, R_5 является галогеном. В одном варианте осуществления, R_5 является CN. В одном варианте осуществления, R_5 является $-OR_8$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-C(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-C(O)OR_8$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-C(O)NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-NR_8C(O)R_9$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-S(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-S(O)_2R_8$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-NR_8S(O)_2R_9$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-S(O)_2NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_5 является C_1 - C_6 алкилом. В одном варианте осуществления, R_5 является C_1 - C_6 галоалкилом. В одном варианте осуществления, R_5 является C_2 - C_6 алкенилом. В одном варианте осуществления, R_5 является C_2 - C_6 алкинилом. В одном варианте осуществления, R_5 является C_3 - C_{10} циклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_5 является C_5 - C_8 циклоалкенилом. В одном варианте осуществления, R_5 является гетероциклилом. В одном варианте осуществления, R_5 является арилом. В одном варианте осуществления, R_5 является гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R_5 является C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом.

В одном варианте осуществления, R_5 является C_1 - C_6 алкилом. В одном варианте осуществления, R_5 является метилом. В одном варианте осуществления, R_5 является этилом. В одном варианте осуществления, R_5 является пропилом. В одном варианте осуществления, R_5 является бутилом. В одном варианте осуществления, R_5 является пентилом. В одном варианте осуществления, R_5 является гексилом.

В одном варианте осуществления, R_5 является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является метилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является этилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является пропилом, необязательно замещенным

В одном варианте осуществления, R₅ является C₅-C₈ циклоалкенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₇. В одном варианте осуществления, R₅ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₇. В одном варианте

осуществления, R_5 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является арилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является фенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, R_5 является гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_5 является пиридином. В одном варианте осуществления, R_5 является имидазолилом. В одном варианте осуществления, R_5 является пиразолилом. В одном варианте осуществления, R_5 является пиримидинилом.

В одном варианте осуществления, R_5 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является пиридином, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является имидазолилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является пиразолилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 . В одном варианте осуществления, R_5 является пиримидинилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, R_5 является $-CF_3$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-CHF_2$. В одном варианте осуществления, R_5 является $-CH_2F$.

В одном варианте осуществления, R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, OH , $-NR_8R_9$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_6 является оксо. В одном варианте осуществления, R_6 является галогеном. В одном варианте осуществления, R_6 является CN . В одном варианте осуществления, R_6 является OH . В одном варианте осуществления, R_6 является $-NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-OR_8$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-C(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-C(O)OR_8$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-C(O)NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-NR_8C(O)R_9$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-S(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-S(O)_2R_8$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-NR_8S(O)_2R_9$. В одном варианте осуществления, R_6 является $-S(O)_2NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_6 является C_1-C_6 алкилом. В одном варианте осуществления, R_6 является C_1-C_6 галоалкилом. В одном варианте осуществления, R_6 является C_2-C_6 алкенилом. В одном варианте осуществления, R_6 является C_2-C_6 алкинилом. В одном варианте осуществления, R_6 является C_3-C_{10} циклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_6 является C_5-C_8 циклоалкенилом. В одном варианте осуществления, R_6 является гетероциклилом. В одном варианте осуществления, R_6 является арилом. В одном варианте осуществления, R_6 является гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R_6 является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является

C_1 - C_6 галоалкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является C_2 - C_6 алкенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является C_2 - C_6 алкинилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является C_3 - C_{10} циклоалкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является C_5 - C_8 циклоалкенилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является арилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} . В одном варианте осуществления, R_6 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} .

В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием C_3 - C_{10} циклоалкила, C_5 - C_8 циклоалкенила, гетероциклила, арила или гетероарила. В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием C_3 - C_{10} циклоалкила. В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием C_5 - C_8 циклоалкенила. В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием гетероарила. В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием гетероциклила. В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием арила. В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием C_3 - C_{10} циклоалкила, где циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием C_5 - C_8 циклоалкенила, где циклоалкенил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием гетероарила, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления, два R_6 могут быть объединены с образованием арила, где арил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} .

В одном варианте осуществления, R_7 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R_7 в каждом случае независимо является оксо, галогеном или $-CN$. В одном варианте осуществления, R_7 является оксо. В одном варианте осуществления, R_7 является галогеном. В одном варианте осуществления, R_7 является F, Cl, Br или I. В одном варианте осуществления, R_7 является F или Cl. В одном варианте осуществления, R_7 является F. В одном варианте осуществления, R_7 является Cl. В одном варианте осуществления, R_7 является $-CN$.

В одном варианте осуществления, R_7 в каждом случае независимо является $-OR_8$, -

$C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$ или $-S(O)_2NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-OR_8$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-C(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-C(O)OR_8$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-C(O)NR_8R_9$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-NR_8C(O)R_9$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-S(O)R_8$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-S(O)_2R_8$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-NR_8S(O)_2R_9$. В одном варианте осуществления, R_7 является $-S(O)_2NR_8R_9$.

В одном варианте осуществления, R_7 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом.

В одном варианте осуществления, R_7 является C_1 - C_6 алкилом. В одном варианте осуществления, R_7 является метилом. В одном варианте осуществления, R_7 является этилом. В одном варианте осуществления, R_7 является пропилом. В одном варианте осуществления, R_7 является бутилом. В одном варианте осуществления, R_7 является пентилом. В одном варианте осуществления, R_7 является гексилом.

В одном варианте осуществления, R_7 является C_1 - C_6 галоалкилом. В одном варианте осуществления, R_7 является галометилом. В одном варианте осуществления, R_7 является галоэтилом. В одном варианте осуществления, R_7 является галопропилом. В одном варианте осуществления, R_7 является галобутилом. В одном варианте осуществления, R_7 является галопентилом. В одном варианте осуществления, R_7 является галогексилом.

В одном варианте осуществления, R_7 является C_2 - C_6 алкенилом. В одном варианте осуществления, R_7 является C_2 - C_6 алкинилом.

В одном варианте осуществления, R_7 в каждом случае независимо является C_3 - C_8 циклоалкилом или гетероциклилом. В одном варианте осуществления, R_7 является C_3 - C_8 циклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_7 является гетероциклилом.

В одном варианте осуществления, R_7 в каждом случае независимо является арилом или гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_7 является арилом. В одном варианте осуществления, R_7 является гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R_8 в каждом случае независимо является H, OH, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} .

В одном варианте осуществления, R_9 в каждом случае независимо является H, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими R_{10} .

В одном варианте осуществления, R_8 и R_9 независимо являются в каждом случае H,

В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют C₃-C₆ циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен R₁₀. В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют C₃-C₆ циклоалкил. В одном варианте

осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют циклопропил, где циклопропил необязательно замещен R₁₀. В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют циклопропил.

В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен R₁₀. В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют 4-членный гетероцикл, необязательно замещенный R₁₀. В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют азетидинил, необязательно замещенный R₁₀. В одном варианте осуществления, R₈ и R₉ взятые вместе образуют оксетанил необязательно замещенный R₁₀.

В одном варианте осуществления, R₁₀ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R₁₀ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₁₁, -C(O)R₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -S(O)R₁₁, -S(O)₂R₁₁, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R₁₀ в каждом случае независимо является оксо, галогеном или -CN. В одном варианте осуществления, R₁₀ является оксо. В одном варианте осуществления, R₁₀ является галогеном. В одном варианте осуществления, R₁₀ является F, Cl, Br или I. В одном варианте осуществления, R₁₀ является F или Cl. В одном варианте осуществления, R₁₀ является F. В одном варианте осуществления, R₁₀ является Cl. В одном варианте осуществления, R₁₀ является -CN.

В одном варианте осуществления, R_{10} в каждом случае независимо является $-OR_{11}$, $-C(O)R_{11}$, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(O)R_{12}$, $-S(O)R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$ или $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-OR_{11}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-C(O)R_{11}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-C(O)OR_{11}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-C(O)NR_{11}R_{12}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-NR_{11}C(O)R_{12}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-S(O)R_{11}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-S(O)_2R_{11}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$. В одном варианте осуществления, R_{10} является $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$.

В одном варианте осуществления, R₁₀ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом.

В одном варианте осуществления, R₁₀ является C₁-C₆ алкилом. В одном варианте осуществления, R₁₀ является метилом. В одном варианте осуществления, R₁₀ является этилом. В одном варианте осуществления, R₁₀ является пропилом. В одном варианте осуществления, R₁₀ является бутилом. В одном варианте осуществления, R₁₀ является

В одном варианте осуществления, R₁₁ является C₁-C₆ галоалкилом. В одном варианте осуществления, R₁₁ является галометилом. В одном варианте осуществления, R₁₁ является галозтилом. В одном варианте осуществления, R₁₁ является галопропилом. В

одном варианте осуществления, R₁₁ является галобутилом. В одном варианте осуществления, R₁₁ является галопентилом. В одном варианте осуществления, R₁₁ является галогексилем.

В одном варианте осуществления, R₁₁ является C₂-C₆ алкенилом. В одном варианте осуществления, R₁₁ является C₂-C₆ алкинилом.

В одном варианте осуществления, R_{11} является C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_{11} является C_3 - C_8 циклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_{11} является гетероциклилом. В одном варианте осуществления, R_{11} является арилом. В одном варианте осуществления, R_{11} является гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R₁₂ является H, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R_{12} является Н.

В одном варианте осуществления, R₁₂ является C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, R₁₂ является C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом.

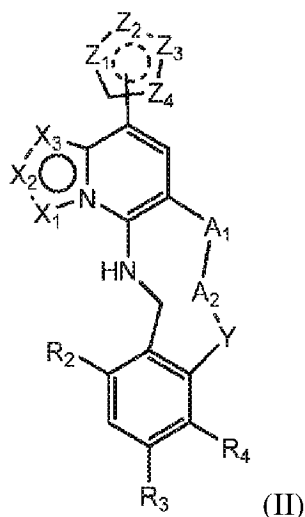
В одном варианте осуществления, R₁₂ является C₁-C₆ алкилом. В одном варианте осуществления, R₁₂ является метилом. В одном варианте осуществления, R₁₂ является этилом. В одном варианте осуществления, R₁₂ является пропилом. В одном варианте осуществления, R₁₂ является бутилом. В одном варианте осуществления, R₁₂ является пентилом. В одном варианте осуществления, R₁₂ является гексилом.

В одном варианте осуществления, R_{12} является C_1 - C_6 галоалкилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является галометилем. В одном варианте осуществления, R_{12} является галозтилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является галопропилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является галобутилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является галопентилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является галогексилем.

В одном варианте осуществления, R_{12} является C_2 - C_6 алкенилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является C_2 - C_6 алкинилом.

В одном варианте осуществления, R_{12} является C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является C_3 - C_8 циклоалкилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является гетероциклилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является арилом. В одном варианте осуществления, R_{12} является гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединения по настоящему описанию представлены соединениями формулы II:



или их фармацевтически приемлемыми солями, пролекарствами, сольватами, гидратами, энантиомерами, изомерами или таутомерами.

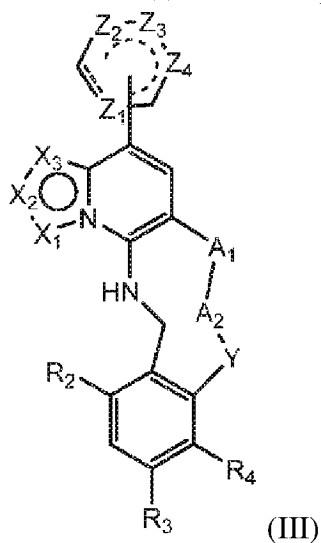
где:

----- представляет необязательные двойные связи, которые могут образовывать ароматическую структуру, если присутствуют;

Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 независимо являются C, N, S, O, $N(R_{10})$ или $C(R_{10})$; и

$X_1, X_2, X_3, A_1, A_2, Y, R_2, R_3, R_4, R_{10}$ такие, как описаны в настоящем документе.

В одном варианте осуществления, соединения по настоящему описанию представлены соединениями формулы III:



или их фармацевтически приемлемыми солями, пролекарствами, сольватами, гидратами, энантиомерами, изомерами или таутомерами.

где:

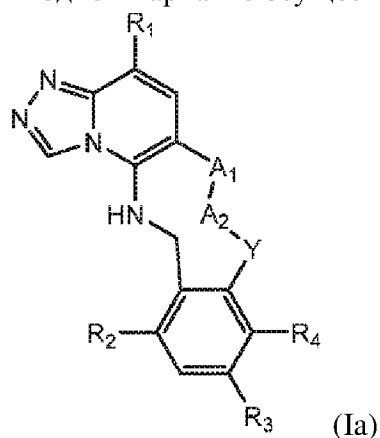
----- прямая или закругленная представляет необязательные двойные связи, которые образуют частично ненасыщенное кольцо или ароматическое кольцо, если присутствуют;

Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 независимо являются C, N, O, $N(R_{10})$ или $C(R_{10})$, при условии, что Z_1, Z_2, Z_3 и Z_4 все не являются N или $N(R_{10})$, если ----- присутствует и ароматическая; при

условии, что никакие три N или N(R₁₀) не являются соседними; при условии, что Z₁, Z₂, Z₃ и Z₄ не являются O, если ----- присутствует и ароматическая; и

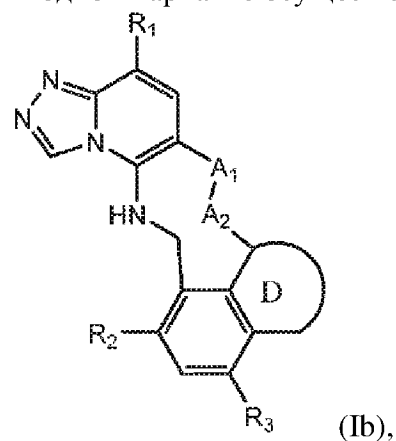
X₁, X₂, X₃, A₁, A₂, Y, R₂, R₃, R₄, R₁₀ такие, как описаны в настоящем документе.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ia:



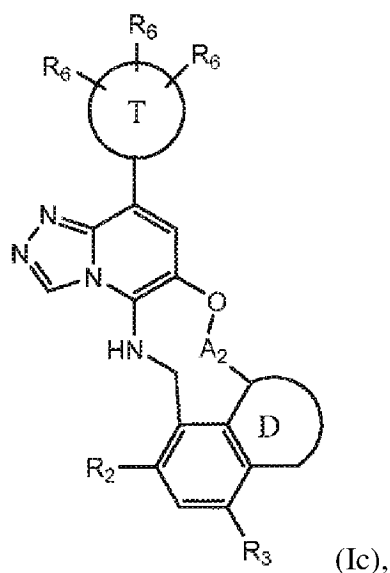
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ib:



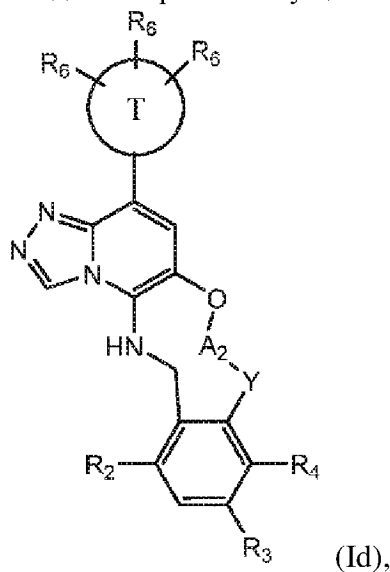
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо D является C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ic:



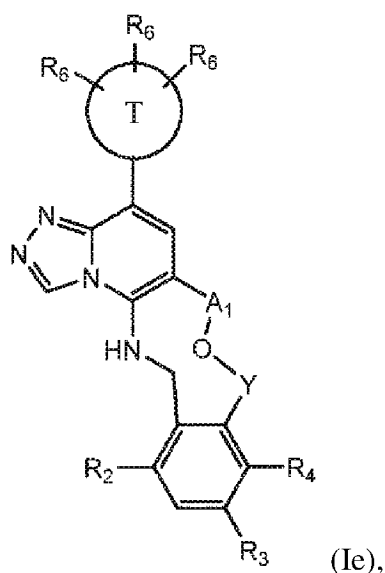
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо D является C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом; и кольцо T является C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, C₃-C₈ спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Id:



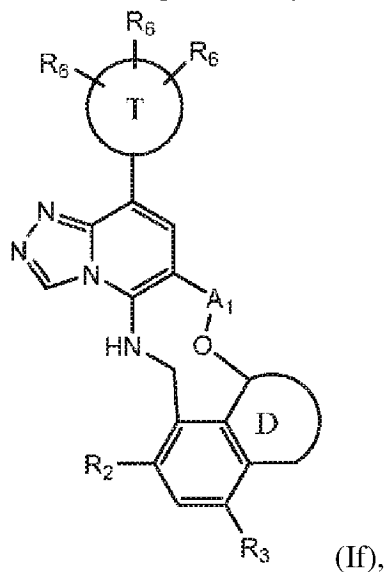
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо T является C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, C₃-C₈ спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ie:



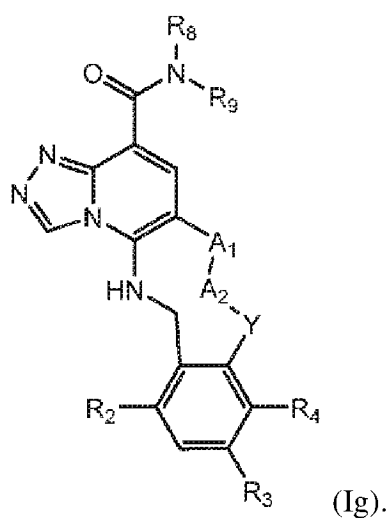
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, C_3 - C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу If;



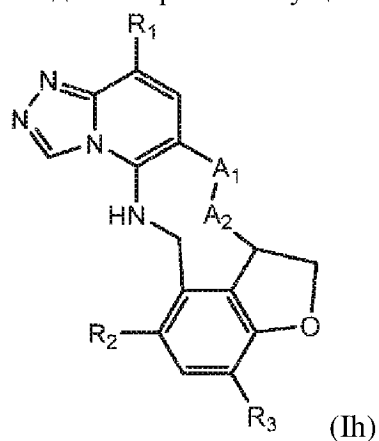
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо D является C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом; и кольцо Т является C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, C_3 - C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ig:



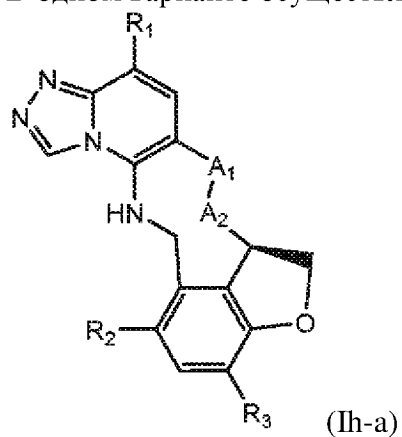
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ih:



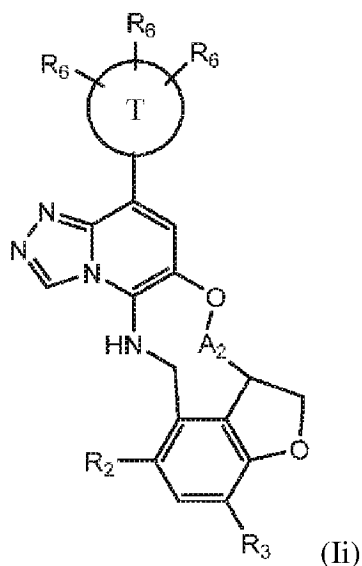
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ih-a:



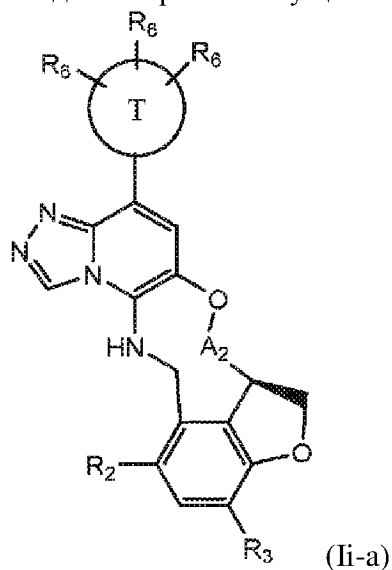
или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ii:



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, C_3 - C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу II-a:

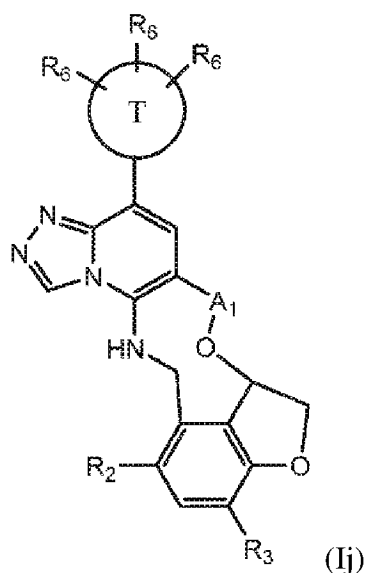


или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, C_3 - C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу II или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является гетероциклил.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу II-a или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является гетероциклил.

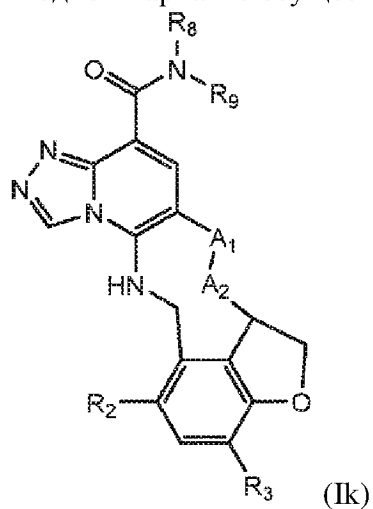
В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ij:



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, C_3 - C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

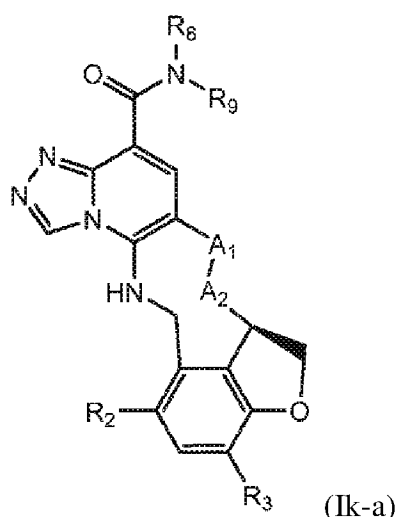
В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ij или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер, где кольцо Т является гетероциклил.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ik:



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер.

В одном варианте осуществления, соединение имеет формулу Ik-a:



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -O- и Y является -C(R₈)(R₉)-.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R₅), A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R₅), A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -O- и Y является -C(R₈)(R₉)-.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -O- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R₅), A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R₅), A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -O- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -O- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут

образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$ и Y является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O- и Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, где R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -S-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-S-$ и Y является $-C(R_8)(R_9)-$.

В одном варианте осуществления, один из X_1, X_2, X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -S-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$ и Y является $-C(R_8)(R_9)-$.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -S- и Y является - $C(R_8)(R_9)$ -.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -S-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-S-$ и Y является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -S-, A_2 является - $C(R_8)(R_9)$ - и Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, где R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -S- и Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, где R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -S-, A_2 является -C(R₈)(R₉)- и Y является -C(R₈)(R₉)-, где R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-S-$ и Y является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -S-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$ и Y является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -S- и Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, где R_4 и R_9 могут образовывать

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, два из A_1 , A_2 и Y является -

$C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются F.

В одном варианте осуществления, A_1 , A_2 и Y являются $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются галогеном.

В одном варианте осуществления, A_1 , A_2 и Y являются $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются F.

В одном варианте осуществления, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются галогеном.

В одном варианте осуществления, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются F.

В одном варианте осуществления, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются галогеном.

В одном варианте осуществления, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются F.

В одном варианте осуществления, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются галогеном.

В одном варианте осуществления, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, где R_8 и R_9 являются F.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является H, - NR_8R_9 , - $P(O)(OR_8)(OR_9)$, - $C(O)R_8$, - $C(O)NR_8R_9$, -CN, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, C_3-C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является H, - NR_8R_9 , - $P(O)(OR_8)(OR_9)$, - $C(O)R_8$, - $C(O)NR_8R_9$, -CN, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, C_3-C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклил, гетероциклил, арилом или гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является H, - NR_8R_9 , - $P(O)(OR_8)(OR_9)$, - $C(O)R_8$, - $C(O)NR_8R_9$, -CN, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, C_3-C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклил, гетероциклил, арилом или гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является H, - NR_8R_9 , -

$P(O)(OR_8)(OR_9)$, $-C(O)R_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, C_3-C_8 спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклил, гетероциклил, арилом или гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$ и R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ - и R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, и R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещен одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , и R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , и R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , и R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, и R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , и R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном и R_3 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном и R_3 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном и R_3 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном и R_3 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном и R_3 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -

NH_2 , $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H , галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом,

необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является

гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 является H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклом,

необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилем, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилем, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом

или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в

каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -О-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -О-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -О-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является

гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкил, C_5 - C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкил, C_5 - C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарил, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3-C_{10} циклоалкил, C_5-C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкил, C_5 - C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3 - C_{10} циклоалкил, C_5 - C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3-C_{10} циклоалкил, C_5-C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3-C_{10} циклоалкил, C_5-C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать C_3-C_{10} циклоалкил, C_5-C_8 циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, -

NH_2 , $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом или $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси,

C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним

или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5

является Н, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4

является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6

алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 .

R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является Н, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и

R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или

несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галоалкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_{10} циклоалкилом, C_5-C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галоалкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_{10} циклоалкилом, C_5 - C_8 циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклическую систему.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5

является Н, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈, -NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3

независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилем, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5

является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ Н, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является Н, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклический, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклический, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -C(R₈)(R₉)-, A_2 является -О-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), где R₅ является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклический, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклический.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

является Н, А₁ является -О-, А₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является H, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является - $C(R_8)(R_9)$ -, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является - $C(R_8)(R_9)$ -, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилем, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилем, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 является H .

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является - $C(R_8)(R_9)$ -, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном,

R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -О-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -О-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -О-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -О-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -О-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, - NH_2 , -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -О-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, - NH_2 , -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -О-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, - NH_2 , -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является - $C(R_8)(R_9)$ -, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5

является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, где R_5 является C_1 - C_6 алкилом, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является -O-, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклом, арилом или гетероарилом, где каждый

алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими

R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где

каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом,

необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть optionally замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил optionally замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил optionally замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть optionally замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил optionally замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть optionally замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил optionally замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть optionally замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом

или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где

каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

N, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X₁, X₂ или X₃ является N, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом

случае независимо является оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклидом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероариллом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или

гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно

замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом

случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1 - C_6 алкилом, C_2 - C_6 алкенилом, C_2 - C_6 алкинилом, C_3 - C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклидом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или

гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O) R_8 , -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O) R_9 , -S(O) R_8 , -S(O)₂ R_8 , -NR₈S(O)₂ R_9 , -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O) R_8 , -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O) R_9 , -S(O) R_8 , -S(O)₂ R_8 , -NR₈S(O)₂ R_9 , -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O) R_8 , -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O) R_9 , -S(O) R_8 , -S(O)₂ R_8 , -NR₈S(O)₂ R_9 , -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать

гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H , галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N , A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N , A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил,

циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероариллом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероариллом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклическую систему.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероариллом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -

NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, - OR_8 , - $C(O)R_8$, - $C(O)OR_8$, - $C(O)NR_8R_9$, - $NR_8C(O)R_9$, - $S(O)R_8$, - $S(O)_2R_8$, - $NR_8S(O)_2R_9$, -

$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклик.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклик.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклик.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклик.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_8 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является

галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -O-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, -CN, -OR₈, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -S(O)R₈, -S(O)₂R₈, -NR₈S(O)₂R₉, -S(O)₂NR₈R₉, C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₈ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил может быть необязательно замещен одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил

необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом

случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае

независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является Н, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является $-O-$, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом

случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил

необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является Н и R₄ является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ является H.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклидом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 является H.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими

R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -О-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -О-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -О-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероарилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является Н и R_4 является Н.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является -О-, A_2 является -C(R_8)(R_9)-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является Н, A_1 является -C(R_8)(R_9)-, A_2 является -О-, Y является -C(R_8)(R_9)-, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае Н, галогеном, -ОН, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является C(R_5), A_1 является -

О-, А₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1, X_2, X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -

C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ и R₃ независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇, и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_6 алкенилом или C_2-C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂, -CN, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_6 алкенилом или C_2 - C_6 алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R_7 , и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

N, A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, арилом или гетероарилом, где гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H , R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является H, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является H, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -

О-, А₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 является $-O-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероциклил.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является -O-, A_2 является $-C(R_8)(R_9)-$, Y является $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X_1 , X_2 , X_3 является $C(R_5)$, A_1 является - $C(R_8)(R_9)$ -, A_2 является -O-, Y является - $C(R_8)(R_9)$ -, R_1 является гетероциклилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_6 , где R_6 в каждом случае независимо является C_1 - C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_{10} , R_2 является галогеном, R_3 является H и R_4 и R_9 могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N, A_1 является -O-, A_2 является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является

N, A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -O-, A₂ является -C(R₈)(R₉)-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, один из X₁, X₂, X₃ является C(R₅), A₁ является -C(R₈)(R₉)-, A₂ является -O-, Y является -C(R₈)(R₉)-, R₁ является гетероариллом, необязательно замещенным одним или несколькими R₆, где R₆ в каждом случае независимо является C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R₁₀, R₂ является галогеном, R₃ является H и R₄ и R₉ могут образовывать гетероцикл.

В одном варианте осуществления, подходящие соединения по описанию и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, сольваты, гидраты, энантиомеры, изомеры и таутомеры описаны в таблице 1.

Таблица 1

Соединение №	Наименование соединения
1	(15R)-10-(2-метил-3-пиридил)-13,17-диокса-3,5,7,8-тетразапентацикло [13.6.1.04,12.05,9.018,22]докоза-1(22),4(12),6,8,10,18,20-гептаен
3	(S)-1-(4-(7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
4	1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- b]бензо[f][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
5	12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин
6	12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-6,8,13,14-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин
7	(S)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
8	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
9	(S)-1-(4-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-

	ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
10	(S)-12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
11	(S)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
12	(S)-12-фтор-4-(оксетан-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
13	(S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
14	4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензо[ф][1,4]оксазонин
15	(S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
16	метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат
17	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
18	(S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
19	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
20	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
21	(S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
22	(S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
23	(S)-4-(3-(диформетил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
24	(S)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он

25	(R)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он
26	(S)-4-этил-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
27	(S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
28	(S)-4-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
29	(S)-4-(2,3-диметилпиперидин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
30	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
31	(S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
32	(S)-4-(6-этил-4-метилпиперидин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
33	(S)-4-(2-(диформетил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
34	(S)-4-(2,6-диметилпиперидин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
35	(S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол
36	(S)-12-фтор-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
37	(S)-12-фтор-N, N-диметил-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-карбоксамид
38	(S)-12-фтор-N-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-карбоксамид
39	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
40	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиперидин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

	[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
41	(S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
42	(S)-12-фтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
43	(S)-12-фтор-4-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
44	(S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
45	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
46	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
47	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
48	(S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)бензонитрил
49	(S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3-метилбензонитрил
50	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
51	(S)-3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин 1-оксид
52	(S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
53	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
54	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиридазин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
55	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин
56	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин

57	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
58	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N,4-триметилпиримидин-2-карбоксамид
59	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиколинамид
60	(S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
61	(S)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
62	(S)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
63	(S)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
64	(S)-12-фтор-N-метил-N-(тетрагидро-2Н-пуран-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоксамид
65	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
66	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридазин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
67	(S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
68	(S)-4-(4-(дифторметил)-2-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
69	(S)-4-(2-(дифторметил)-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
70	(S)-4-(4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-

	7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
71	(<i>S</i>)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
72	(<i>S</i>)-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
73	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
74	(<i>S</i>)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол
75	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
76	(<i>S</i>)-4-(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
77	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(2-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
78	(<i>S</i>)-4-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
79	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
80	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
81	(<i>S</i>)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол
82	(<i>S</i>)-4-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-2-ол
83	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
84	(<i>S</i>)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3-

	fg][1,4]оксазонин
85	(S)-4-(2-(диформетил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
86	(S)-4-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
87	(S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
88	(S)-4-(4-(диформетил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
89	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
90	(S)-4-(6-(диформетил)-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
91	(S)-12-фтор-4-(пиримидин-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
92	(S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
93	(S)-12-фтор-4-(тиазол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
94	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
95	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
96	(S)-4-(2-этилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
97	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он
98	(S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

99	(S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
100	(S)-4-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
101	(S)-4-(5-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
102	(S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
103	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиридин-2-амин
104	(S)-12-фтор-4-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
105	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
106	(S)-12-фтор-4-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
107	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
108	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиридин-2-амин
109	(S)-4-(2-этоксипиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
110	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
111	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
112	(S)-12-фтор-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
113	(S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
114	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

115	(S)-12-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
116	(S)-12-фтор-4-(6-морфолинопиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
117	(S)-12-фтор-4-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
118	(S)-12-фтор-4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
119	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
120	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
121	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
122	(S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
123	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридазин-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
124	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин
125	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-3-амин
126	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N,1-триметил-1H-пиразол-3-амин
127	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамин

128	(S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N-метилметанамина
129	(S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N, N-диметилметанамина
130	(S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
131	(S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол
132	(S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин
133	(S)-4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
134	(S)-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
135	(S)-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
136	(S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
137	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
138	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
139	(S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
140	(S)-4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
141	(S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин

142	(S)-12-фтор-4-(1H-пиразол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
143	(S)-1-(3-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол
144	(S)-4-(3-(диформетил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
145	(S)-4-(3-этил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
146	(S)-4-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
147	(S)-12-фтор-4-(1,2,4-триметил-1H-имидазол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
148	(S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1H-имидазол-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
149	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
150	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
151	(S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
152	(S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
153	(S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
154	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
155	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
156	(S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
157	(S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-

	[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
158	(S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
159	(S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
160	(S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
161	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
162	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
163	(S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
164	(S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
165	(S)-4-bromo-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
166	(S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
167	(S)-4-(3-(диформетокси)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
168	(S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
169	(S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил
170	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил
171	(S)-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

172	(S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбонитрил
174	(S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота
175	(S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид
176	(S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид
177	(S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота
178	(S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
179	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-3-амин
181	метил 4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[g][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат
182	4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[g][1,5]оксазонин
183	12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[g][1,5]оксазонин
184	(S)-4-(4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
185	(R)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
186	(S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбонитрил
187	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ол

188	(S)-12-фтор-4-(оксазол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
189	(S)-12-фтор-4-(4-метилоксазол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
190	(S)-4-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
191	(S)-3-(5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-N-метилпропанамид
192	(S)-3-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-4-ол
193	(S)-1-(4-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он
194	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ол
195	(S)-(3-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)метанол
196	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ол
197	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ол
198	1-(4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

В другом варианте осуществления, изобретения соединения формулы I являются энантиомерами. В некоторых вариантах осуществления, соединения являются (S)-энантиомером. В других вариантах осуществления, соединения также могут быть (R)-энантиомером. В еще других вариантах осуществления, соединения формулы I могут быть (+) или (-) энантиомерами.

В другом варианте осуществления изобретения, соединения Формулы I содержат изотопы атомов, образующих структуру Формулы I. Изотопы в настоящем документе означают каждую из двух или нескольких форм одного и того же элемента (например, H и D; ^{12}C и ^{13}C), которые содержат одинаковое количество протонов, но разное количество нейтронов в их ядрах и, следовательно, различаются относительной атомной массой.

Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение,

включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь конфигурацию E или Z. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкила может иметь *цис* или *транс* конфигурацию. Все таутомерные формы также предназначены для включения.

Способы использования описанных соединений.

Другой аспект относится к способу заболевания или нарушения, связанного с модуляцией развития эмбриональной эктодермы (EED) и/или репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции или соединения формулы I.

Другой аспект относится к способу заболевания или нарушения, связанного с модуляцией развития эмбриональной эктодермы (EED). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции или соединения формулы I.

Другой аспект изобретения направлен на способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции или соединения формулы I.

Другой аспект изобретения направлен на способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией репрессивного комплекса Polycomb (PRC2). Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции или соединения формулы I.

В одном варианте осуществления, заболеванием или нарушением является нарушение, связанное с кровью.

В одном варианте осуществления, заболеванием крови является острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML) (например, острый промиелоцитарный лейкоз, APL), амилоидоз, анемия, апластическая анемия, синдромы недостаточности костного мозга, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоидный лейкоз (CML), тромбоз глубоких вен (DVT), анемия Даймонда-Блэкфана, врожденный дискератоз (DKC), эозинофильное нарушение, эссенциальная тромбоцитемия, анемия Фанкони, болезнь Гоше, гемохроматоз, гемолитическая анемия, гемофилия, наследственный сфероцитоз, лимфома Ходжкина, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ITP), наследственные синдромы недостаточности костного мозга, железодефицитная анемия, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лейкоз из больших зернистых лимфоцитов (LGL), лейкоз, лейкопения, мастоцитоз, моноклональная гаммапатия, множественная миелома, миелодиспластические синдромы (MDS), миелофиброз, миелопролиферативные новообразования (MPN), неходжкинская лимфома, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (PNH), пернициозная анемия (дефицит B12), истинная полицитемия, порфирия, посттрансплантационное лимфопролиферативное нарушение (PTLD), эмболия легочной артерии (PE), синдром Швахмана-Диамонда (SDS), серповидно-клеточная анемия (SCD), талассемия, тромбоцитопения, тромботическая

тромбоцитопеническая пурпура (ТТР), венозная тромбоэмболия, болезнь фон Виллебранда или макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмоцитарная лимфома).

В одном варианте осуществления, заболеванием крови является серповидно-клеточная анемия.

В одном варианте осуществления, заболеванием крови является талассемия (*например*, β -талассемия).

В одном варианте осуществления заболеванием или нарушением является рак. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение выбрано из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, других лимфом, лейкоза, множественной миеломы, мезотелиомы, рака желудка, злокачественной рабдоидной опухоли, гепатоцеллюлярной карциномы, рака простаты, карциномы молочной железы, рака желчных протоков и желчного пузыря, рака мочевого пузыря, опухолей головного мозга, включая нейробластому, шванному, глиому, глиобластому и астроцитому, рака шейки матки, рака толстой кишки, меланомы, рака эндометрия, рака пищевода, рака головы и шеи, рака легких, рака носоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, почечно-клеточного рака, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, опухолей паращитовидной железы, опухолей матки и сарком мягких тканей.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения серповидно-клеточного заболевания (SCD) или β -талассемии. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I. В одном варианте осуществления, введение приводит к модуляции регулируемой EED экспрессии фетального ортолога (*например*, фетального гемоглобина (*например*, HbF или $\alpha_2\gamma_2$)) в крови пациента. В одном варианте осуществления, модуляция приводит к компенсации функции одной или нескольких мутаций, влияющих на гены β -глобина в зрелом гемоглобине A ($\alpha_2\beta_2$).

В одном варианте осуществления, заболеванием или нарушением является заболевание или нарушение, которое можно лечить реактивацией регулируемого в процессе развития фетального ортолога в другом заболевании или другой ткани.

Настоящее изобретение также представляет способ лечения серповидно-клеточного заболевания (SCD) или β -талассемии. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции или соединения формулы I. В одном варианте осуществления, введение приводит к модуляции регулируемой EED экспрессии фетального ортолога (*например*, фетального гемоглобина (*например*, HbF или $\alpha_2\gamma_2$)) в крови пациента. В одном варианте осуществления, модуляция приводит к компенсации функции одной или нескольких мутаций, влияющих на гены β -глобина в зрелом гемоглобине A ($\alpha_2\beta_2$).

Настоящее изобретение также представляет способы лечения аневризмы грудного отдела аорты, ишемической болезни сердца, стеноза, гипертензии легочной артерии (РАН), фиброза печени, аллергического воспаления, пигментного ретинита, септического шока, вируса простого герпеса, цитомегаловируса человека, α -талассемии,

наследственной фибрилляции предсердий, общего переменного иммунодефицита, синдрома аневризмы-остеоартрита и синдрома приобретенного иммунодефицита. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I.

В одном варианте осуществления, способ настоящего описания дополнительно включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества, по меньшей мере, одного дополнительного терапевтического агента. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент выбран из противораковых агентов, иммуномодуляторов, противоаллергических агентов, противорвотных агентов, болеутоляющих средств, цитопротекторов или их комбинаций. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является гидроксимочевина, L-глутамин, генные терапии (*например*, CRISPR и AAV или другая доставка вирусного НВГ), ингибиторы PDE9, антиадгезионные терапии RBC (*например*, Р-селектин) или другие соединения, таргетирующие регуляцию транскрипции. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является ингибитор EZH2. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (тазаметостат), (2R)-7-хлор-2-[4-(диметиламино)циклогексил]-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1Н-пиридин-3-ил)метил]-2,4-диметил-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид (валеметостат, DS-3201b), N-[(4-метокси-6-метил-2-оксо-1Н-пиридин-3-ил)метил]-2-метил-1-[(1R)-1-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]этил]индол-3-карбоксамид (CPI-1205), (S)-1-(втор-бутил)-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-3-метил-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1Н-индол-4-карбоксамид (GSK2816126) или (R)-5,8-дихлор-7-(метокси(оксетан-3-ил)метил)-2-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2Н)-он (PF-06821497) или SHR2554 или их комбинация. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является гидроксимочевина. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (вокселотор, GBT-440), антитела к Р-селектину или L-глутамин или их комбинация. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент выбран из антиадгезивных агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим средством является кризанлизумаб (SEG101), (2S)-2-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3-бензоилокси-2-[(1R,2R,3S,5R)-3-[(2,4-диоксо-1Н-пиримидин-6-карбонил)амино]-5-[2-[[2-[2-оксо-2-[(3,6,8-трисульфонафталин-1-ил)амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этилкарбамоил]-2-[(2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-метилоксан-2-ил]оксициклогексил]окси-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-4-ил]окси-3-циклогексилпропановая кислота (ривипансель, GMI-1070), севупарин, 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-1-(оксан-4-ил)-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он (PF-04447943), инклакумаб (LC1004-002)

или 3-[3-[4-(1-аминоциклобутил)фенил]-5-фенилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (мирансертиб, ARQ 092) или их комбинации. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент выбран из других агентов, препятствующих выработке серповидно-клеточных эритроцитов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (вокселотор, GBT- 440) или 6-[(3S,4S)-4-Метил-1-(2-пиримидинилметил)-3-пирролидинил]-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,5-a]пирозин-8(7H)-он (IMR-687) или их комбинации. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агенты выбран из детоксифицирующих агентов. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является LJPC-401. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент выбран из противовоспалительных агентов, антитромботических агентов или их комбинаций. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{{(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил}амино}-5(пропилтио)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диол (Брилинта, трикагрелор), (2R)-3,3,3-трифтор-2-[[[5-фтор-2-[1-[(2-фторфенил)метил]-5-(1,2-оксазол-3-ил)пиразол-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]метил]-2-гидроксипропанамид (олинцигуат) или NKTT120 или их комбинации. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является сангиунат. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент вызывает разрушение PRC2. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом является AZD9291.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу индукции экспрессии фетального гемоглобина (гемоглобина γ (Hb γ) или HbF) в эритроидных клетках. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества композиции или соединения формулы I.

В одном варианте осуществления, композиция или соединение формулы I индуцирует активацию уровней мРНК (например, HBG1 или HBG2, с последовательностями, показанными в настоящем описании) или активацию белка фетального гемоглобина (Hb γ), что приводит к повышению белка HbF.

В одном варианте осуществления, способ дополнительно включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, которые активируют HbF и/или уменьшают или облегчают один или несколько симптомов SCD и/или β -талассемии (например, окклюзию сосудов и анемию).

Последовательность субъединицы гемоглобина Гамма-1 (HBG1) (SEQ ID NO: 1):

MGHFTEEDKATITSLWGKVNVEDAGGETLGRLLVVYPWTQRFFDSFGNLSSASA
IMGNPKVKAHGKKVLTSLGDAIKHLDDLKGTFAQLSELHCDKLHVDPENFKLLGNVLV
TVLAINFGKEFTPEVQASWQKMVTAVASALSSRYH

Последовательность субъединицы гемоглобина Гамма-2 (HBG2) (SEQ ID NO: 2):

MGHFTEEDKATITSLWGKVNVEDAGGETLGRLLVVYPWTQRFFDSFGNLSSASA
IMGNPKVKAHGKKVLTSLGDAIKHLDDLKGTFAQLSELHCDKLHVDPENFKLLGNVLV
TVLAIHFGKEFTPEVQASWQKMVTGVASALSSRYH

Аминокислотная последовательность субъединицы гемоглобина Альфа-1 (HBA1) (SEQ ID NO: 3):

MVLSPADKTNVKAAWGKVGANHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHGS
AQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHANHLRVDPVNFKLLSHCLLVTL
AAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTISKYR

Аминокислотная последовательность субъединицы гемоглобина Альфа-2 (HBA2) (SEQ ID NO: 4)

MVLSPADKTNVKAAWGKVGANHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHGS
AQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHANHLRVDPVNFKLLSHCLLVTL
AAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTISKYR

Другой аспект изобретения направлен на применение соединения формулы I для лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией развития эмбриональной эктодермы (EED) и/или репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2).

Другой аспект изобретения направлен на применение соединения формулы I для лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией развития эмбриональной эктодермы (EED).

Другой аспект изобретения направлен на применение соединения формулы I для лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2).

Другой аспект изобретения направлен на соединение формулы I для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, ассоциированного с развитием эмбриональной эктодермы (EED) и/или репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2).

Другой аспект изобретения направлен на соединение формулы I для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, связанного с развитием эмбриональной эктодермы (EED).

Другой аспект изобретения направлен на соединение формулы I для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, связанного с репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2).

Описанные соединения по изобретению могут быть введены в эффективных количествах для лечения или профилактики нарушения и/или профилактики его развития у субъектов.

Введение описанных соединений может осуществляться любым способом введения терапевтических агентов. Эти способы включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, вагинальный, буккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения, описанные композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой дозированной форме, такой как, например, инъекции, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или подобные, иногда в стандартных дозах и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Точно так же их можно также вводить внутривенно (как болюсом, так и инфузией), внутривентриально, подкожно или внутримышечно, и все они используют формы, хорошо известные специалистам в области фармацевтики.

Другой аспект изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать эксципиент, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит, по меньшей мере, один дополнительный терапевтический агент. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент выбран из других противораковых агентов, иммуномодуляторов, противоаллергических агентов, противорвотных агентов, болеутоляющих агентов, цитопротекторов и их комбинаций. В одном варианте осуществления, по меньшей мере, один терапевтический агент выбран из гидроксимочевина, L-глутамин, генных терапий (например, CRISPR и AAV или другая доставка вирусного НВГ), ингибиторов PDE9, анти-адгезионных терапий RBC (например, Р-селектина) и других соединений, таргетирующих регуляцию транскрипции.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, *например*, очищенную воду, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, натрий, сахарин, глюкозу и/или глицин; б) смазывающий агент, *например*, диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, ее магниевую или кальциевую соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; в) связующий агент, *например*, силикат магния и алюминия, крахмальную пасту, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, если желательно; д) разрыхлитель, *например*, крахмалы, агар, метилцеллюлозу, бентонит, ксантановую камедь, альгиновую кислоту или ее натриевую соль или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергирующий

агент, такой как Tween 80, лабрасол, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или г) агент, усиливающий абсорбцию соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие, особенно инъекционные, композиции могут быть, например, приготовлены растворением, диспергированием и *т.д.* Например, описанное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и подобные, с образованием таким образом изотонического раствора или суспензии для инъекций. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или белки сыворотки, могут применяться для солюбилизации описанных соединений.

Описанные соединения также могут быть составлены в виде суппозиториев, которые могут быть приготовлены из жировых эмульсий или суспензий; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Описанные соединения можно также могут быть введены в форме липосомных систем доставки, таких как малые однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления, пленку липидных компонентов гидратируют водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5,262,564.

Описанные соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны описанные соединения. Описанные соединения также могут сочетаться с растворимыми полимерами в качестве носителей таргетируемых лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамидафенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, описанные соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, применяемых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислоты, полиэpsilonкапролактона, полигидроксимасляной кислоты, сложных полиортоэфиров, полиацеталей, полидигидропиранов, полицианоакрилатов и перекрестно-сшитых или амфипатических блоксополимеров гидрогелей. В одном варианте осуществления, описанные соединения не связаны ковалентно с полимером, *например*, с полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

Парентеральное инъекционное введение обычно используют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов, либо суспензий, либо твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Композиции могут быть приготовлены согласно обычным способам смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и настоящие фармацевтические композиции могут содержать от примерно 0,1% до примерно 99%, от примерно 5% до примерно 90% или от примерно 1% до примерно 20% описанного соединения по массе или объему.

Схему дозирования с использованием описанного соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; функцию почек или печени пациента; и конкретное используемое описанное соединение. Врач или ветеринар, являющийся специалистом в данной области техники, может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки развития состояния.

Эффективные дозированные количества описанных соединений при использовании для указанных эффектов находятся в диапазоне от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг описанного соединения, как необходимо для лечения состояния. Композиции для использования *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,1, 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг описанного соединения, или, в диапазоне от одного количества до другого количества в списке доз. В одном варианте осуществления, композиции имеют форму таблетки, в которой можно делать насечки.

Способ синтеза соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, включая стандартные химические способы. Подходящие пути синтеза изображены на схемах, приведенных ниже.

Соединения формулы I могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, которые частично изложены на следующих схемах синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используют там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. Манипуляции с защитными группами осуществляют согласно стандартным способам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с использованием способов, которые очевидны для специалистов в данной области техники. Процессы выбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений формулы I.

Специалисты в данной области техники поймут, существует ли стереоцентр в соединениях формулы I. Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомера (если иное не указано в синтезе) и включает не только рацемические соединения, но также отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда соединение желательно в виде единственного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или

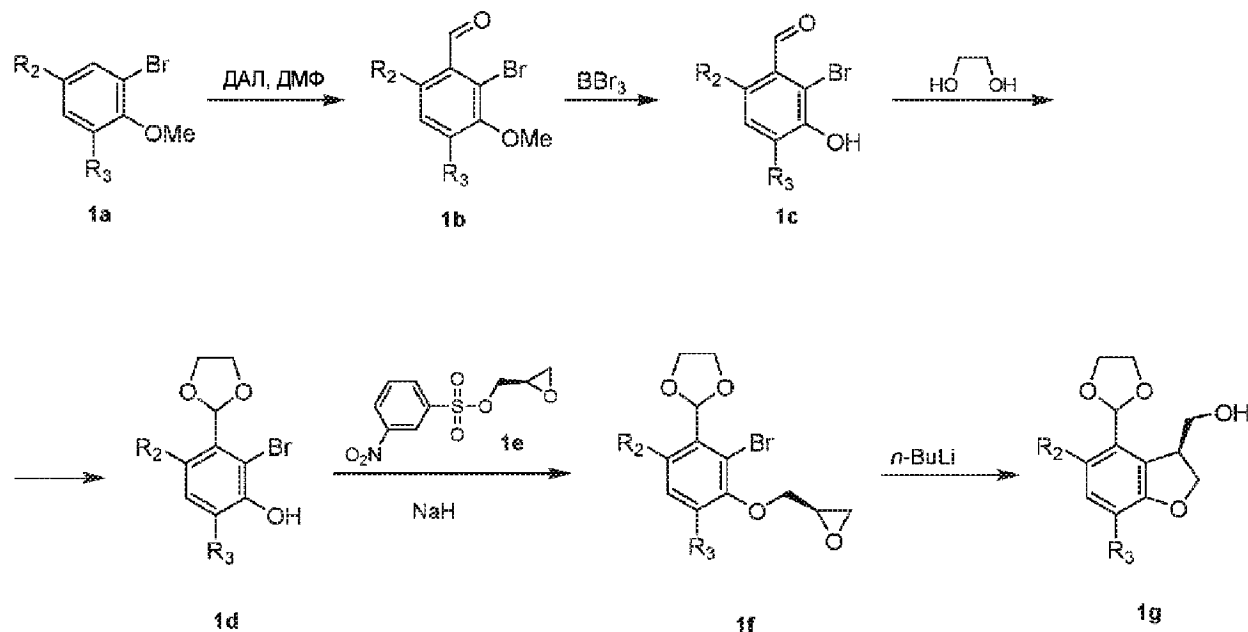
любого удобного промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные здесь соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, как это понятно специалистам в данной области техники. Общие способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Более того, подходящий исходный материал, легко доступный и известный любому специалисту в данной области техники, может быть выбран для получения конкретных соединений настоящего описания. Соединения по настоящему изобретению формулы I могут быть синтезированы в соответствии со стадиями, указанным на схемах 1-4, где R_1 , R_2 и R_3 определены в формуле I. Исходные материалы либо коммерчески доступны, либо получены известными методами в опубликованной литературе или как показано.

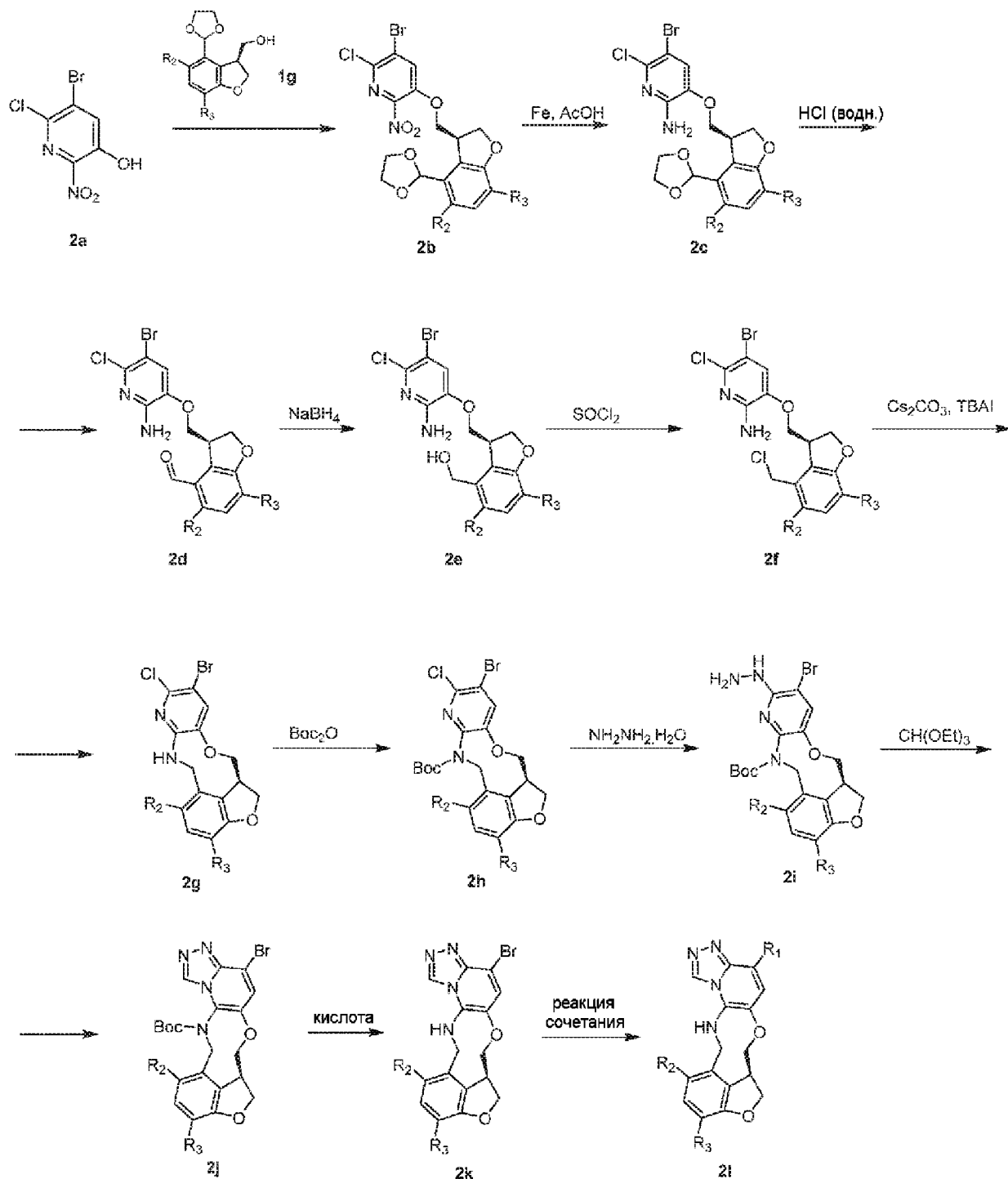
Схема 1



Общий путь получения общего промежуточного соединения **1g** показан на схеме 1, где R_2 и R_3 определены в формуле 1. Депротонирование **1a** после реакции с агентом формилирования, таким как ДМФ, дает промежуточное соединение **1b**, которое может

быть обработано с трибромидом бора для снятия защиты фенольной группы с получением **1c**. Защита альдегида дает промежуточное соединение **1d**, которое может взаимодействовать с коммерчески доступным эпоксидом **1e** с получением **1f**. Обработка сильным основанием, таким как *n*-бутиллитий, дает общее промежуточное соединение **1g**, которое может быть превращено множеством путей в конечные соединения.

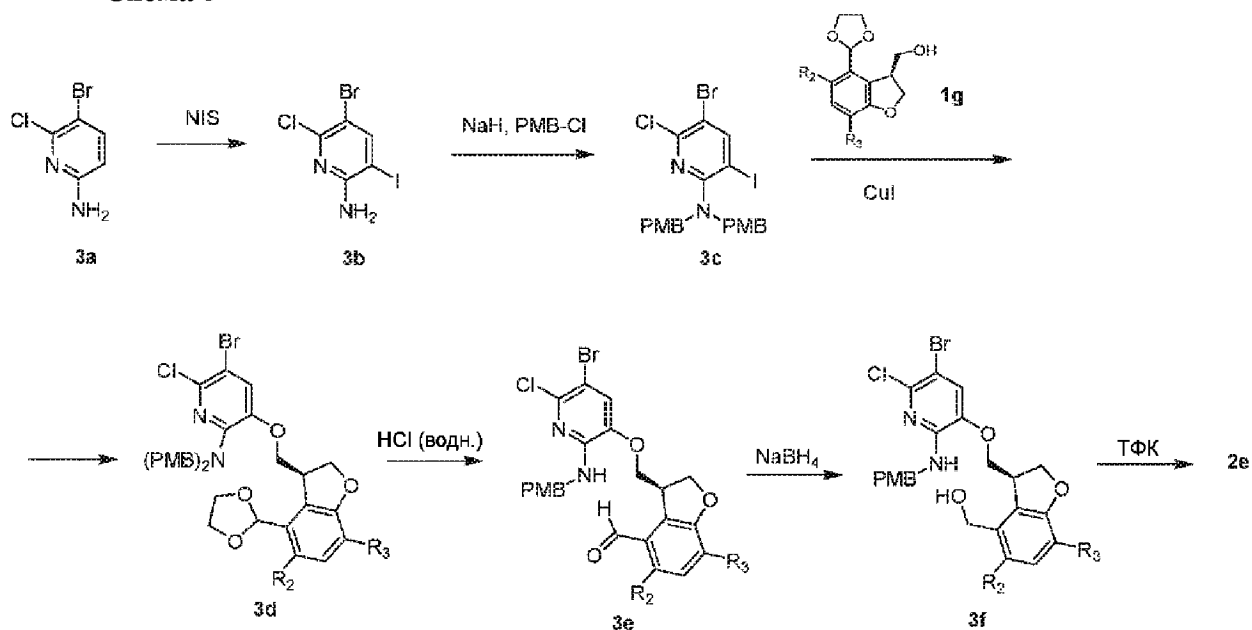
Схема 2



Общий путь получения целевого соединения **2l** показан на схеме 2, где R_1 , R_2 и R_3 определены в формуле 1. 5-Бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ол (Пример 2) подвергают взаимодействию со спиртом **1g** в условиях Мицунобу. Восстановление нитрогруппы с последующей стадий снятия защиты альдегида дает промежуточное соединение **2d**,

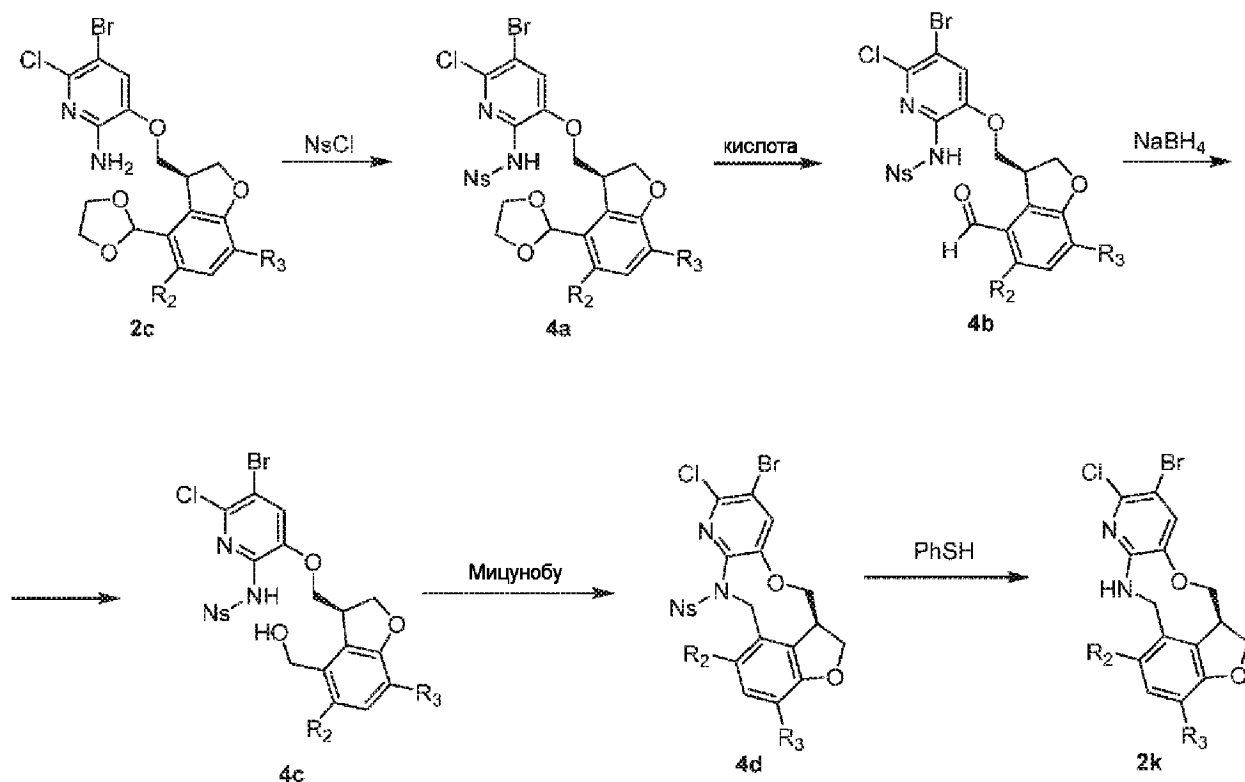
которое может быть превращено в спирт и затем в уходящую группу, такую как хлорид **2f**. Стадия циклизации может быть проведена, например, с карбонатом цезия и йодидом тетрабутиламмония. Вос защита дает промежуточное соединение **2h**, которое затем может взаимодействовать с гидратом гидразина с получением промежуточного соединения **2i**. Образование триазольного кольца может осуществляться, например, с применением триэтилортоформата с получением общего промежуточного соединения **2j**. Вос группа может быть удалена в кислых условиях с последующими стадиями сочетания со множеством реагентов с получением конечных продуктов **2l**. Альтернативно, стадия сочетания может проводиться на Вос-защищенном промежуточном соединении **2j** с последующей стадией снятия защиты Вос.

Схема 3



Другой общий путь получения предшественника циклизации **2e** показана на схеме 3, где R_2 и R_3 определены в формуле 1. Йодид **3b** получают из 5-бром-6-хлорпиридин-2-амин с применением N-йодсукцинимид, и аминогруппу защищают алкилированием с, например, *n*-метоксибензилхлорида. Полученное промежуточное соединение **3c** может сочетаться со спиртом **1g** в условиях, опосредованных медью, например. Диоксолановую группу отщепляют в кислых условиях, например, с водной HCl, и полученный альдегид превращают в спирт **3f** с восстанавливающим агентом, таким как боргидрид натрия. Полное снятие защиты аминогруппы с сильной кислотой, такой как ТФК, дает промежуточное соединение **2e**, которое может быть затем превращено в конечные продукты как описано на схеме 2.

Схема 4



Другой общий путь получения общего промежуточного соединения **2k** показан на схеме 4, где R_2 и R_3 определены в формуле 1. Защита нозилом аминогруппы в промежуточном соединении **2c** с последующим снятием защиты альдегида дает соединение **4b**, которое может быть восстановлено с получением спирта **4c**. Циклизация может быть проведена в условиях Мицунобу с получением промежуточного соединения **4d**. Удаление нозильной защитной группы с PhSH дает общее промежуточное соединение **2k**, которое может быть превращено в конечные продукты, как описано на схеме 2.

Примеры

Описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение этого описания по объему или сути конкретными описанными здесь процедурами. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что этим не предполагается ограничение объема описания. Также следует понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, их модификациям и эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники без отклонения от сущности настоящего раскрытия и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аббревиатуры, применяемые в следующих примерах и в других местах настоящего документа:

23°C	комнатная температура
Ac_2O	уксусный ангидрид
АЦН	ацетонитрил
AcOH или HOAc	уксусная кислота

водн.	водный
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
BOP	4-(3-(пиридин-3-илметил)уреидо)бензолсульфинат аммония
(Bpin) ₂	бис(пинаколато)диборон
CDCl ₃	дейтерированный хлороформ
CD ₃ OD	дейтерированный метанол
реагент Коминса	N-бис(трифторметансульфонимид)
δ	химический сдвиг
DBDMH	1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
ДХМ	дихлорметан или метиленхлорид
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДЭАД	диэтил азодикарбоксилат
ДИАД	диизопропил азодикарбоксилат
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
ДИЭА	N, N-диизопропилэтиламин
ДМА	N, N-диметилацетамид
ДМЭ	диметоксиэтан
ДМФ	N, N-диметилформаид
DMP	периодинан Десса-Мартина
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМСО-d ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
ДФФА	дифенилфосфорилазид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDCI	гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид
ЭДТК	этилендиаминтетрауксусная кислота
эи	энантиомерный избыток
экв. или эквив.	эквивалент
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FA	формиат
Fe	железо
ч	часы
¹ H ЯМР	протонный ядерный магнитный резонанс
HATU	гексафторфосфат 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-

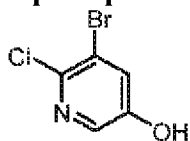
	тетраметилизуорония
HFIP	гексафторизопропанол
НОВТ	гидрат 1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	герц
ИПС	изопропиловый спирт
КОАс	ацетат калия
АГЛ	алюмогидрид лития
ЖХМС	жидкостная хроматография/масс спектрометрия
ЖХ-МС	жидкостная хроматография/масс спектрометрия
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
м	минуты
(M+1)	масса+1
м-ХПБК	м-хлорпербензойная кислота
МТБЭ	метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
MeOH	метанол
MeMgBr	бромид метилмагния
ЖХСД	жидкостная хроматография среднего давления
МС	масс спектрометрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия
NCS	N-хлорсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Ns	нозил (4-нитробензолсульфонил)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Тетракиспаллади	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
й	
PMB	<i>пара</i> -метоксибензил
t _R	время удержания
насыщ.	насыщенный
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
ТВАИ	йодид тетрабутиламмония
TBDMS-Cl	трет-бутилдиметилсилилхлорид
ТБМЭ	трет-бутилметиловый эфир
TEA	триметиламин

ТФК	трифторуксусная кислота
ТФУА	трифторуксусный ангидрид
HFIP	гексафторизопропанол
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
OTf	трифторметансульфонат
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие способы

Все температуры даны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$) и являются не скорректированными. are uncorrected. Химические реагенты, чистые для анализа, и безводный растворитель покупают в коммерческих источниках и, если не указано иное, применяют без дальнейшей очистки. Хроматографию на силикагеле проводят на инструментах Teledyne Isco с применением заранее упакованных одноразовых колонок с SiO_2 стационарной фазой с диапазоном скорости потока элюента от 15 до 200 мл/мин, УФ определение (254 и 280 нм). Препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой проводят с применением колонок C18, УФ определения (214 и 254 нм), элюируя градиентами MeCN в воде (0,03% $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ /0,375% NH_4OH) или MeCN в воде (0,1% HCOOH). Аналитические ВЭЖХ хроматограммы получают на инструменте Agilent 1100 series с DAD датчиком (190 нм до 300 нм). Масс спектр записывают с датчиком Waters Micromass ZQ при 130°C . Масс спектрометр оборудован источником ионизации электрораспылением (ИЭР), работающим в положительном режиме ионизации, и установлен на сканирование при m/z 150-750 со временем сканирования 0,3 с. Если не указано иное, продукты и промежуточные соединения анализируют ВЭЖХ/МС на Gemini-NX (5 мкМ, $2,0 \times 30$ мм) с применением градиента буфера с высоким pH от 5% до 100% MeCN в воде (0,03% $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ /0,375% NH_4OH) в течение 2,5 мин при 1,8 мл/мин в течение 3,5 мин прогона (B05) и EVO C18 (5 мкМ, $3,0 \times 50$ мм) с применением градиента буфера с низким pH от 5% до 100% MeCN в воде (0,1% HCOOH) в течение 2,5 мин при 2,2 мл/мин в течение 3,5 мин прогона (A05). Если не указано иное, очистку *преп*-ВЭЖХ проводят с применением следующих элюентов: MeCN/10 мМ водного NH_4HCO_3 для способа «нейтральных условий», MeCN/0,04% водной HCl для способа « HCl условий» и MeCN/0,2% водной HCOOH для способа «FA условий». Химические сдвиги ^1H ЯМР обращаются к пикам растворителей, которые в ^1H ЯМР появляются при 7,26 ч./млн. для CDCl_3 , 2,50 для $\text{DMSO}-d_6$ и 3,31 ч./млн. для CD_3OD .

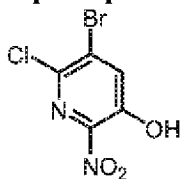
Пример 1: 5-бром-6-хлорпиридин-3-ол



Смесь NaNO_2 (31,9 г, 4620 ммоль, 1,20 экв.) в воде (80,0 мл) добавляют в ледяной раствор 5-бром-6-хлорпиридин-3-амина (80,0 г, 386 ммоль, 1,00 экв.) в H_2SO_4 (567 г, 2,89

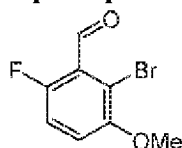
моль, 308 мл, 50% чистота, 7,50 экв.) при 0°C и затем смесь перемешивают при 25°C в течение 30 mins. Смесь добавляют к AcOH (400 мл) при 100°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь добавляют в ледяную воду (2000 мл) и доводят pH до 6-7 с применением насыщ. водн. Na₂CO₃. Смесь экстрагируют EtOAc (5000 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (2000 мл), сушат над Na₂CO₃, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-4/1, Петролейный эфир/Этилацетат=2/1, R_f=0,56). 5-бром-6-хлорпиридин-3-ол (52,0 г, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц, δ=ч./млн. 7,95 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=2,6 Гц, 1H).

Пример 2: 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ол



Реакцию проводят в двух отдельных партиях. Смесь 5-бром-6-хлорпиридин-3-ол (46,0 г, 220 ммоль, 1,00 экв.) в H₂SO₄ (138 мл, 98% чистота) перемешивают при 0°C в течение 75 мин. H₂SO₄ (42,3 г, 423 ммоль, 23,0 мл, 98% чистота, 1,92 экв.) и дымящую HNO₃ (19,3 г, 294 ммоль, 13,8 мл, 96% чистота, 1,33 экв.) добавляют к реакционной смеси при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. После перемешивания в течение 2 ч, смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. ЖХМС показала, что остается небольшое количество 5-бром-6-хлорпиридин-3-ола, и определяет желаемую массу. Две реакционных смеси объединяют и добавляют в ледяную воду (3000 мл) и перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с получением 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ола (83,0 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР DMSO-d₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 7,97 (с, 1H).

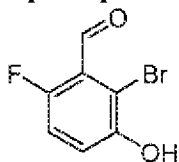
Пример 3: 2-бром-6-фтор-3-метоксибензальдегид



Реакцию проводят в 3 отдельных партиях. К раствору 2-бром-4-фтор-1-метоксибензола (170 г, 829 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2500 мл) добавляют LDA (2 М, 456 мл, 1,10 экв.) при -78°C под азотом. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем ДМФ (121 г, 1,66 моль, 128 мл, 2,00 экв.) добавляют при -65°C. Реакционную смесь перемешивают при -65°C в течение 1 ч. ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=3:1, R_f=0,6) определяет одно основное новое пятно с большей полярностью. Каждую партию гасят добавлением воды (700 мл) и затем органический растворитель выпаривают. Три партии оставшейся водной фазы объединяют и экстрагируют EtOAc (1000 мл * 3). Объединенные

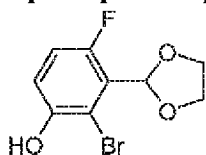
органические слои промывают насыщенным раствором соли (1000 мл) и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают с МТБЭ (1000 мл) и фильтруют с получением 2-бром-6-фтор-3-метоксибензальдегида (600 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 10,39 (с, 1H), 7,19-7,03 (м, 2H), 3,93 (с, 3H).

Пример 4: 2-бром-6-фтор-3-гидроксибензальдегид



Реакцию проводят в 3 отдельных партиях. К раствору 2-бром-6-фтор-3-метоксибензальдегида (165 г, 708 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2000 мл) добавляют VBr_3 (408 г, 1,63 моль, 157 мл, 2,30 экв.) по каплям в течение 0,5 ч сохраняя внутреннюю температуру 0-10°C под N_2 . Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч под N_2 . ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=3:1, R_f =0,25) определяют одним основным новым пятном с большей полярностью. Реакционную смесь гасят водой (2500 мл) и экстрагируют EtOAc (1000 мл * 3). Органические слои из трех партий объединяют, промывают насыщенным раствором соли (800 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают ПЭ/ EtOAc (1/1, 600 мл) и фильтруют, фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением 2-бром-6-фтор-3-гидроксибензальдегида (408 г, 1,86 моль, 87% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 10,32 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 5,90 (с, 1H).

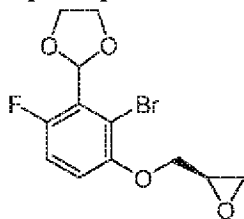
Пример 5: 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенол



К раствору 2-бром-6-фтор-3-гидроксибензальдегида (136 г, 621 ммоль, 1,00 экв.), этиленгликоля (193 г, 3,10 моль, 173 мл, 5,00 экв.) в толуоле (2000 мл) добавляют TsOH (10,7 г, 62,1 ммоль, 0,100 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 130°C в течение 8 ч под N_2 . Проводят три параллельных реакции. ЖХ-МС не показывает оставшийся 2-бром-6-фтор-3-гидроксибензальдегид. Несколько новых пиков показаны на ЖХ-МС и определяет желаемую массу. Каждую партию реакционной смеси охлаждают до комнатной температуры и концентрируют до трети от исходного объема. Остаточный раствор затем разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 (1000 мл) и экстрагируют EtOAc (300 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. Три партии объединяют и остаток растирают с МТБЭ (100 мл) и фильтруют, фильтровальная лепешка является 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенолом. 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенол

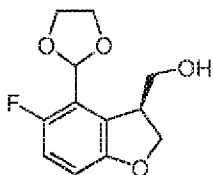
(355 г, 1,35 моль, 72% выход) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, $\delta=\text{ч./млн.}$ 7,08-6,92 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,33-4,20 (м, 2H), 4,14-4,01 (м, 2H).

Пример 6: (R)-2-(2-бром-6-фтор-3-(оксиран-2-илметокси)фенил)-1,3-диоксолан



К смеси NaH (18,2 г, 456 ммоль, 60% чистота, 1,2 экв.) в ДМФ (700 мл) добавляют по каплям 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенол (100 г, 380 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (500 мл) при 0°C. Смесь нагревают вплоть до 25°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем (R)-оксиран-2-илметил 3-нитробензолсульфонат (98,6 г, 380 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (500 мл) добавляют по каплям при 0°C, и смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. ВЭЖХ показывает, что остается некоторое количество 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенола. Дополнительный (R)-оксиран-2-илметил 3-нитробензолсульфонат (19,7 г, 76,0 ммоль, 0,2 экв.) в ДМФ (100 мл) добавляют по каплям при 25°C, и смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. ВЭЖХ не показывает оставшийся 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-фторфенол. Смесь гасят добавлением воды (2500 мл), фильтруют, и фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении. Затем маточную жидкость экстрагируют EtOAc (1000 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (1000 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до твердого вещества. Твердое вещество и фильтровальную лепешку объединяют и растирают с МТБЭ (100 мл) и фильтруют с получением (R)-2-(2-бром-6-фтор-3-(оксиран-2-илметокси)фенил)-1,3-диоксолана (105 г, 329 ммоль, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, $\delta=\text{ч./млн.}$ 7,06-6,99 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,42 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,34-4,21 (м, 3H), 4,13-3,98 (м, 3H), 3,40 (тдд, $J=5,3, 4,1, 2,8$ Гц, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,85 (дд, $J=4,9, 2,7$ Гц, 1H).

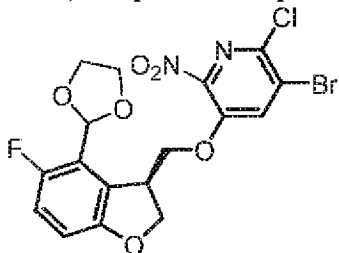
Пример 7: (S)-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанол



К смеси (R)-2-(2-бром-6-фтор-3-(оксиран-2-илметокси)фенил)-1,3-диоксолана (113 г, 352 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1200 мл) добавляют по каплям $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 169 мл, 1,20 экв.) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч под N_2 . ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=2:1, $R_f=0,24$) определяют одним основным новым пятном с большей полярностью. ЖХ-МС не показывает оставшийся (R)-2-(2-бром-6-фтор-3-(оксиран-2-илметокси)фенил)-1,3-диоксолан. Реакционную смесь гасят добавлением воды (500 мл)

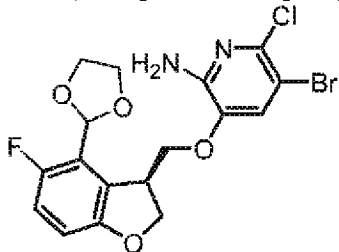
при 0°C и экстрагируют EtOAc (100 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением (S)-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанола (85 г, неочищенный) в виде желтого масла. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 7,05-6,91 (м, 1H), 6,79 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,95 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,62 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 4,42 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,99-3,90 (м, 2H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H).

Пример 8: (R)-3-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)-5-бром-6-хлор-2-нитропиридин



Реакцию проводят в параллельных партиях. К раствору (S)-(4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метанола (45,0 г, 187 ммоль, 1,00 экв.) и 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ол (41,8 г, 165 ммоль, 0,88 экв.) в толуоле (1800 мл) добавляют PPh₃ (73,7 г, 281 ммоль, 1,50 экв.). Затем ДИАД (45,5 г, 225 ммоль, 43,7 мл, 1,20 экв.) добавляют к смеси при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Две партии объединяют. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1; Петролейный эфир/Этилацетат=2/1, R_f=0,72). (R)-3-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)-5-бром-6-хлор-2-нитропиридин (300 г, неочищенный) получают в виде желтого масла. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц, δ=ч./млн. 7,80 (с, 1H), 6,94 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,75-4,70 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 2H), 4,20-4,15 (м, 2H), 4,11-3,99 (м, 4H).

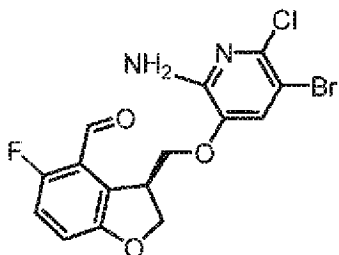
Пример 9: (R)-3-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)-5-бром-6-хлорпиридин-2-амин



К раствору (R)-3-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)-5-бром-6-хлор-2-нитропиридина (150 г, 315 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (1250 мл) добавляют Fe (176 г, 3,15 моль, 10,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 35°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением (R)-3-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)-5-бром-6-хлорпиридин-2-амин (90,0 г,

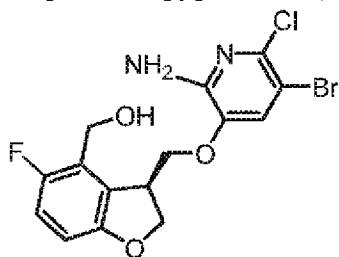
неочищенный) в виде черного масла.

Пример 10: (R)-3-(((2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-карбальдегид



К раствору (R)-3-(((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)-5-бром-6-хлорпиридин-2-амин (90,0 г, 202 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1000 мл) добавляют HCl (1,5 М, 240 мл, 1,78 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. EtOAc (1000 мл) добавляют к остатку и смесь перемешивают при 20°C в течение 10 мин. Смесь фильтруют и твердое вещество промывают EtOAc (300 мл) и сушат при пониженном давлении. EtOAc (1000 мл) добавляют к остатку и pH доводят до 8-9 with насыщ. водн. NaHCO₃. Органический слой отделяют, промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением (R)-3-(((2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-карбальдегида (40,0 г, неочищенный) в виде беловатого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 10,26 (с, 1H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,27-7,16 (м, 2H), 4,74 (шд, J=8,2 Гц, 1H), 4,61-4,50 (м, 1H), 4,23 (шс, 1H), 4,16 (шдд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 3,89-3,80 (м, 1H).

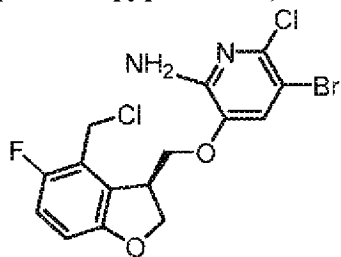
Пример 11: (R)-3-(((2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанол



К раствору (R)-3-(((2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-карбальдегида (29,0 г, 72,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (300 мл) и MeOH (60 мл) добавляют NaBH₄ (4,10 г, 108 ммоль, 1,50 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Остаток выливают в воду (400 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют EtOAc (200 мл * 2), сушат с Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. (R)-3-(((2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанол (32,0 г, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 7,42 (с, 1H), 7,02 (дд, J=10,2, 8,7 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=8,6, 3,9

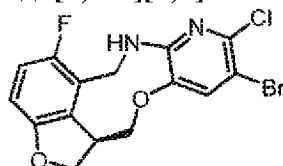
Гц, 1H), 6,47 (шс, 2H), 5,39 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 2H), 4,63-4,56 (м, 2H), 4,40 (дд, J=9,4, 4,2 Гц, 1H), 4,22-4,09 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H).

Пример 12: (R)-5-бром-6-хлор-3-((4-(хлорметил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)пиридин-2-амин



К раствору (R)-(3-(((2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси)метил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метанола (30,0 г, 74,3 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (310 мл) добавляют SOCl_2 (13,3 г, 111 ммоль, 8,09 мл, 1,5 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1, Петролейный эфир/Этилацетат=2/1, $R_f=0,56$). (R)-5-бром-6-хлор-3-((4-(хлорметил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)пиридин-2-амин (30,0 г, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц, $\delta=\text{ч.}/\text{млн.}$ 7,48-7,53 (шм, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,06 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,82-6,85 (м, 1H), 4,82-4,84 (м, 2H), 4,62-4,64 (м, 2H), 4,28-4,31 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H).

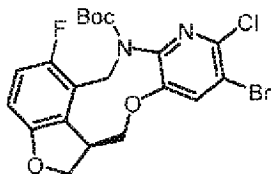
Пример 13: (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-6,7,13,13а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин



Реакцию проводят в четырех параллельных партиях. К раствору (R)-5-бром-6-хлор-3-((4-(хлорметил)-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-3-ил)метокси)пиридин-2-амин (7,50 г, 17,8 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (1600 мл) добавляют Cs_2CO_3 (21,3 г, 65,4 ммоль, 3,67 экв.) и ТВАИ (1,21 г, 3,27 ммоль, 0,18 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 65°C в течение 3,5 ч. Четыре партии объединяют и воду (1000 мл) добавляют к реакционной смеси. Смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления CH_3CN , и водную фазу экстрагируют EtOAc (500 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-2/1, Петролейный эфир/Этилацетат=2/1, $R_f=0,76$). (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-6,7,13,13а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин (12,0 г, 20,3 ммоль, 47% выход) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, $\delta=\text{ч.}/\text{млн.}$ 7,25 (с, 1H), 6,88-6,80 (м, 1H), 6,62 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,36 (шт, J=7,8 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=14,9, 9,2 Гц, 1H), 4,65-4,55 (м, 2H), 4,49 (дд,

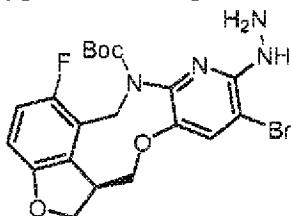
$J=14,8, 6,8$ Гц, 1H), 4,21 (дд, $J=9,5, 2,9$ Гц, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H).

Пример 14: трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



К раствору (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-6,7,13,13а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонины (5,80 г, 15,0 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (90 мл) добавляют ДМАР (441 мг, 3,61 ммоль, 0,24 экв.), ТЕА (4,57 г, 45,1 ммоль, 6,28 мл, 3,00 экв.) и Boc_2O (19,70 г, 90,25 ммоль, 20,73 мл, 6 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (50 мл) и экстрагируют EtOAc (30 мл * 3). Объединенные органические слои промывают *насыщ.* NaCl (30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1, Петролейный эфир/Этилацетат=2:1, $R_f=0,65$). трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (6,60 г, 13,6 ммоль, 90% выход) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, $\delta=\text{ч./млн.}$ 7,60 (с, 1H), 6,83 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 5,00-4,87 (м, 2H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,31 (шдд, $J=11,0, 5,1$ Гц, 1H), 4,18-4,14 (м, 1H), 4,12-4,08 (м, 1H), 3,94-3,81 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

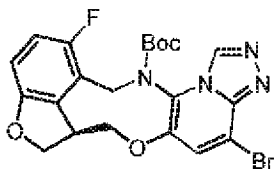
Пример 15: трет-бутил (R)-10-бром-5-фтор-9-гидразинеил-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



Реакцию проводят в четырех параллельных партиях. К раствору трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (1,60 г, 3,29 ммоль, 1,00 экв.) в *n*-BuOH (60 мл) добавляют гидрат гидразина (4,21 г, 82,4 ммоль, 4,08 мл, 98% чистота, 25 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Четыре партии объединяют и полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1, Петролейный эфир/Этилацетат=1:1, $R_f=0,1$). Трет-бутил (R)-10-бром-5-фтор-9-гидразинеил-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (4,20 г, 8,73 ммоль, 66% выход) получают в виде белого твердого вещества. Трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (0,7 г, неочищенный) восстанавливают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3

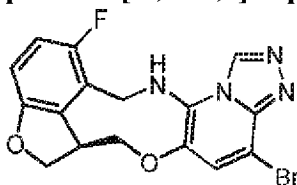
400 МГц, δ =ч./млн. 7,47 (с, 1H), 6,88-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, J =8,7, 3,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,11 (шд, J =15,7 Гц, 1H), 4,77 (шд, J =15,8 Гц, 1H), 4,39 (т, J =8,9 Гц, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 4,10-4,05 (м, 2H), 3,96-3,87 (м, 2H), 1,33 (с, 9H).

Пример 16: трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-10-бром-5-фтор-9-гидразинеил-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-б][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилата (4,20 г, 8,73 ммоль, 1,00 экв.) в $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (40,1 г, 271 ммоль, 45,0 мл, 31 экв.) добавляют ТФК (49,8 мг, 436 мкмоль, 32,3 мкл, 0,05 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1, Петролейный эфир/Этилацетат=1/2, R_f =0,28). Трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (4,20 г, 8,55 ммоль, 97% выход) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 8,70 (шс, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 6,70-6,55 (м, 2H), 5,31 (шс, 1H), 4,78-4,54 (м, 2H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,27 (д, J =9,8 Гц, 1H), 4,03-3,83 (м, 2H), 1,34 (шс, 9H).

Пример 17: (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

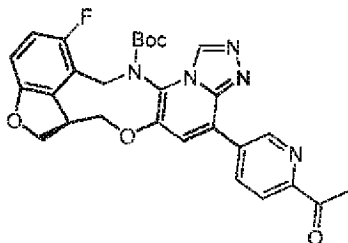


К трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (2,50 г, 5,09 ммоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (25 мл) при 25°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1, Петролейный эфир/Этилацетат=0:1, R_f =0,10). (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (1,60 г, 4,09 ммоль, 80% выход) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц, δ =ч./млн. 9,46 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (шт, J =6,4 Гц, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 6,67 (дд, J =8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,88-4,69 (м, 2H), 4,57-4,38 (м, 2H), 4,19 (дд, J =9,5, 3,5 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H).

Пример 18: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-

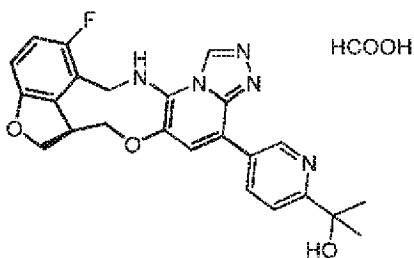
ил)пропан-2-ол

Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(6-ацетилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют 1-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)этан-1-он (65,4 мг, 265 мкмоль, 1,3 экв.), NaHCO₃ (85,5 мг, 1,02 ммоль, 39,6 мкл, 5,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (14,9 мг, 20,4 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота, смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). Трет-бутил (S)-4-(6-ацетилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (80,0 мг, 151 мкмоль, 73% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: формиат (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол

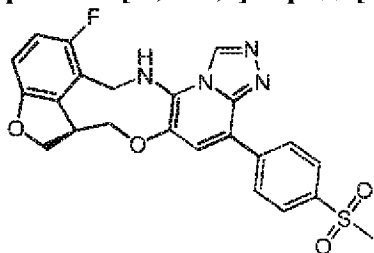


К раствору трет-бутил (S)-4-(6-ацетилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (70,0 мг, 132 мкмоль, 1,00 экв.) в толуоле (4 мл) добавляют триметилалюман (2 М, 217 мкл, 3,3 экв.) при 20°C, смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-(6-ацетилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен, и определяет желаемую массу. Воду (3 мл) добавляют к смеси, смесь экстрагируют этилацетатом (5 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Nano-micro Kromasil C18 100*30 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-АЦН]; В%: 10% - 45%, 12 мин). (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-4-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (25,0 мг, 50,6 мкмоль, 38% выход, 99,9% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц, δ =ч./млн. 9,44 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,49 (дд, $J=8,5$, 1,9 Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 2H), 7,58 (шт, $J=5,8$ Гц, 1H), 6,94 (шт, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,5$, 3,6 Гц, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,97-4,71 (м, 2H), 4,60-4,43 (м, 2H), 4,30-4,14 (м, 1H), 4,09-3,85 (м, 2H), 1,46 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 448,2 (M+H)

Пример 19: Общая методика D. Получение (S)-12-фтор-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

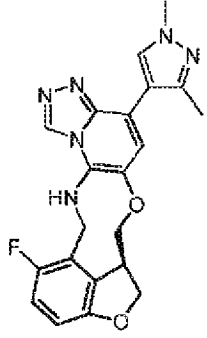
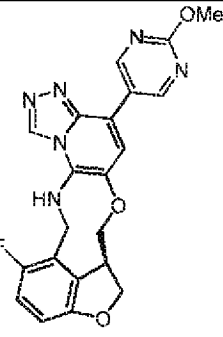
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониина



К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониина (55,0 мг, 141 мкмоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана (51,6 мг, 183 мкмоль, 1,3 экв.) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10,3 мг, 14,1 мкмоль, 0,100 экв.) и NaHCO_3 (59,1 мг, 703 мкмоль, 27,3 мкл, 5,00 экв.) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза, затем перемешивают при 80°C в течение 3 ч под атмосферой азота. Прогресс реакции отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (нейтральные условия). (S)-12-фтор-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин (12,7 мг, 26,3 мкмоль, 18% выход, 96,7% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц, δ =ч./млн. 9,48 (с, 1H), 8,52 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,97 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,77 (шс, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,69 (дд, $J=8,6$, 3,7 Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,54 (шт, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,21 (дд, $J=9,6$, 3,2 Гц, 1H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,97 (шд, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,25 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 467,1 (M+H).

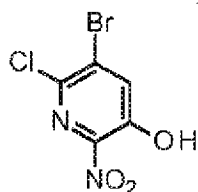
Соединения 22 и 30 получают согласно общей методике D с применением подходящих исходных материалов, предшественников, промежуточных соединений и реагентов.

Соед. №	Наименование соединения	Структура	Спектральные данные
------------	----------------------------	-----------	---------------------

22	(S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4] триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ Н ЯМР CDCl ₃ 400 МГц, δ=ч./млн. 8,74 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,89-6,79 (м, 1H), 6,64 (дд, J=8,7, 4,1 Гц, 1H), 5,04 (шдд, J=14,8, 7,7 Гц, 1H), 4,80 (шдд, J=14,6, 6,0 Гц, 1H), 4,65-4,58 (м, 2H), 4,47 (шс, 1H), 4,26 (дд, J=9,8, 2,5 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,88-3,81 (м, 1H), 2,49 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,1 (M+H).
30	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиридин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4] оксазонин		¹ Н ЯМР ДМСО-d ₆ 400МГц, δ=ч./млн. 9,47 (с, 1H), 9,38 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 6,96 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,4, 3,6 Гц, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,81 (шс, 1H), 4,58-4,50 (м, 2H), 4,22 (шд, J=9,2 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,97-3,91 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,2 (M+H).

Пример 20: (S)-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

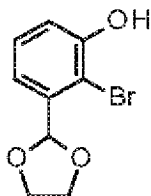
Стадия 1: 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ол



5-Бром-6-хлорпиридин-3-ол (5,00 г, 24,0 ммоль) добавляют порциями к концентрированной H₂SO₄ (15,0 мл) при 0 °С. Через 75 мин, смесь конц. H₂SO₄ (98%) и дымящей азотной кислоты (4,00 мл, 2,50/1,50 (об./об.)) добавляют в течение 5 мин с капельной воронкой при энергичном перемешивании. После перемешивания в течение 2 ч при 0 °С, смесь нагревают до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь медленно выливают в 300 г ледяной воды (2/1) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь фильтруют через воронку Бюхнера и фильтровальную лепешку промывают водой (3 x150 мл). Твердое вещество растворяют в EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывают

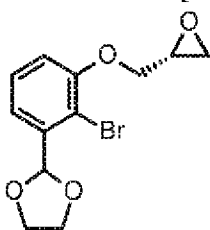
насыщенным раствором соли (15 мл). Органический слой сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ола в виде твердого вещества (3,98 г, 65%). ^1H ЯМР ДМСО 500 МГц, δ 8,02 (с, 1H).

Стадия 2: 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенол



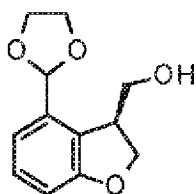
п-Толуолсульфоновую кислоту (857 мг, 4,98 ммоль) добавляют к раствору 2-бром-3-гидроксibenзальдегида (10,0 г, 49,8 ммоль) и этиленгликоля (13,9 мл, 249 ммоль) в толуоле (225 мл). Смесь перемешивают в течение 5 ч при кипении с обратным холодильником. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют до трети от исходного объема. Остаточный раствор разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 (150 мл) и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют с получением 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенола в виде масла (8,53 г, 70%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,29-7,23 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,06 (дд, $J=8,0$, 1,7 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,22-4,13 (м, 2H), 4,13-4,06 (м, 2H).

Стадия 3: 2-[2-бром-3-[(2R)-оксиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3-диоксолан



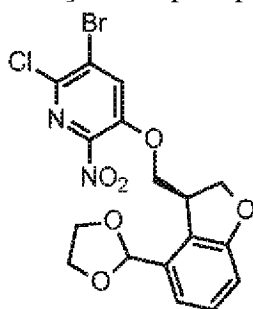
CsF (10,6 г, 69,6 ммоль) добавляют к раствору 2-бром-3-(1,3-диоксолан-2-ил)фенола (8,53 г, 34,8 ммоль) в сухом ДМФ (160 мл). Смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. [(2R)-Оксиран-2-ил]метила 3-нитробензолсульфоната (9,02 г, 34,8 ммоль) добавляют и смесь перемешивают в течение 18 ч. Вода (250 мл) добавляют и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2×300 мл) и насыщенным раствором соли (250 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (120 г картридж), элюируя EtOAc в гексане (30-80%) с получением 2-[2-бром-3-[(2R)-оксиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3-диоксолана в виде масла (6,11 г, 58%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,28 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=7,8$, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=7,7$, 1,9 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,29 (дд, $J=11,2$, 3,1 Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 4H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,91 (дд, $J=5,0$, 4,2 Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=5,0$, 2,6 Гц, 1H).

Стадия 4: [(3S)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метанол



n-BuLi (8,93 мл, 22,3 ммоль, 2,50 М в гексане) добавляют по каплям к раствору 2-[2-бром-3-[[[(2*R*)-оксиран-2-ил]метокси]фенил]-1,3-диоксолана (6,11 г, 20,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C. Смесь нагревают до комнатной температуры в течение 3 ч. Добавляют насыщенный NH₄Cl (100 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×100 мл), и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (120 г картридж), элюируя EtOAc в гексане (0-100%) с получением [(3*S*)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метанола в виде твердого вещества (1,93 г, 43%). ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц, δ 7,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,62-4,49 (м, 2H), 4,24-4,11 (м, 2H), 4,10-4,01 (м, 2H), 3,85-3,68 (м, 3H), 2,33 (т, J=6,1 Гц, 1H). *m/z* (ЭР+) [M+H]⁺: 223,0; ВЭЖХ *t_R* (B05)=1,39 мин.

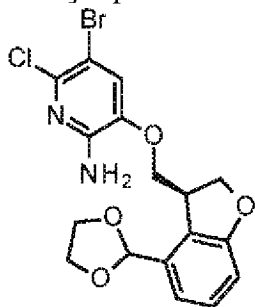
*Стадия 5: 3-бром-2-хлор-5-[[[(3*R*)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-6-нитропиридин*



ДИАД (1,92 мл, 9,77 ммоль) добавляют по каплям к раствору 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ола (2,19 г, 8,64 ммоль), [(3*S*)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метанол (1,81 г, 8,14 ммоль) и PPh₃ (3,20 г, 12,2 ммоль) в толуоле (60,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (120 г картридж), элюируя EtOAc в гексане (0-60%) с получением указанного в заголовке соединения, которое затем очищают колоночной хроматографией с обращенной фазой (C-18, 80 г картридж), элюируя водой (добавляют 0,5% муравьиной кислоты)/АЦН с получением 3-бром-2-хлор-5-[[[(3*R*)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-6-нитропиридина в виде твердого вещества (3,38 г, 91%), ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,85 (с, 1H), 7,23 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,71 (дд, J=9,4, 1,8 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 2H), 4,19-4,12 (м, 2H), 4,12-4,06 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 2H). *m/z* (ЭР+) [M+H]⁺: 458,86; ВЭЖХ *t_R* (B05)=2,11 мин.

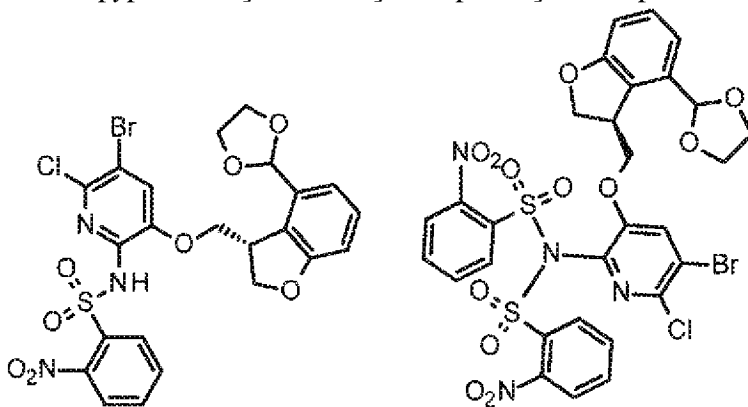
*Стадия 6: 5-бром-6-хлор-3-[[[(3*R*)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-*

ил]/метокси]пиридин-2-амин



Fe (3,74 г, 67,0 ммоль) добавляют порциями к суспензии 3-бром-2-хлор-5-[[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-6-нитропиридина (3,07 г, 6,70 ммоль) в НОАс (60,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтруют через слой Целита. Целит промывают EtOAc (3×50 мл), и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40,0 г картридж), элюируя EtOAc в гексане (0-70%) с получением 5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]пиридин-2-амин в виде твердого вещества (2,39 г, 84%), ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,23 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,05 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,0, 0,7$ Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,66 (дд, $J=9,2, 1,8$ Гц, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H), 4,34-4,23 (м, 1H), 4,19-4,12 (м, 2H), 4,11-4,04 (м, 2H), 4,04-3,97 (м, 2H); m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429,16; ВЭЖХ t_R (B05)=2,02 мин.

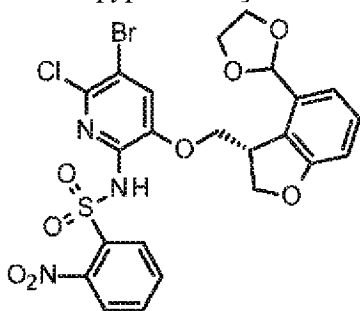
Стадия 7: N-[5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамид



2-Нитробензолсульфонилхлорид (3,71 г, 16,7 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]пиридин-2-амин (1,59 г, 3,72 ммоль) в пиридине (50,0 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревают до 60°C в течение 24 ч. Смесь концентрируют, и воду (30 мл) добавляют к остатку. Смесь фильтруют через воронку Бюхнера, и твердое вещество промывают водой (100 мл). Твердое вещество разбавляют в насыщ. NaHCO_3 (30 мл) и EtOAc (30 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток

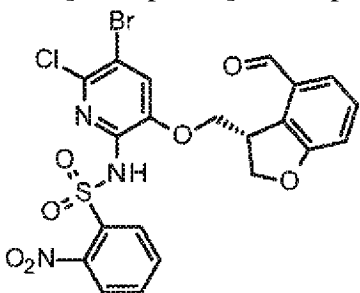
очищают хроматографией на силикагеле (120 г картридж), элюируя EtOAc в гексане (0-60%) с получением моно-Ns защищенного продукта в виде твердого вещества (657 мг, 29%). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 613,93, ВЭЖХ t_R (A05)=2,10 мин (см. стадия 8) и бис-Ns защищенного продукта в виде твердого вещества (1,04 г, 35%), 1H ЯМР $CDCl_3$ 500 МГц, δ 8,64 (дд, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 8,62-8,58 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 4H), 7,73 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,19 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,31 (дд, $J=9,2$, 2,7 Гц, 1H), 4,19 (дд, $J=9,4$, 2,2 Гц, 1H), 4,17-4,09 (м, 3H), 4,08-4,02 (м, 2H), 3,73 (дд, $J=11,0$, 9,2 Гц, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H); m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 798,64, ВЭЖХ t_R (A05)=2,18 мин.

Стадия 8: N-[5-бром-6-хлор-3-[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамид



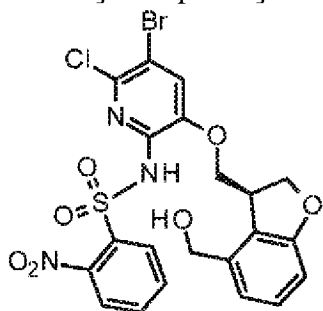
PhSH (27,9 мкл, 0,263 ммоль) и CS_2CO_3 (85,7 мг, 0,263 ммоль) добавляют к раствору 3-бром-2-хлор-5-[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-6-нитропиридина (210 мг, 0,263 ммоль) в MeCN (15,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляют насыщ. водн. $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (30 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж), элюируя EtOAc в гексане (0-70%) с получением N-[5-бром-6-хлор-3-[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамида в виде твердого вещества (125 мг, 78%). 1H ЯМР $CDCl_3$ 500 МГц, δ 8,59 (дд, $J=7,8$, 1,1 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,24 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,63-4,55 (м, 2H), 4,30 (дд, $J=8,7$, 5,1 Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 4H), 4,08-4,05 (м, 1H), 4,00 (т, $J=8,7$ Гц, 1H); m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 613,56, ВЭЖХ t_R (B05)=1,78 мин.

Стадия 9: N-[5-бром-6-хлор-3-[[(3R)-4-формил-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамид



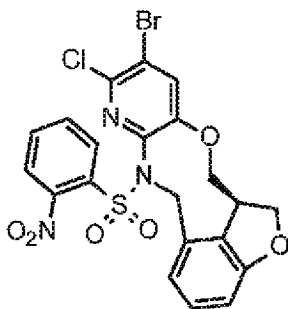
Водную HCl (10,5 мл, 10,5 ммоль, 1,00 М) добавляют к раствору N-[5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамида (1,28 г, 2,09 ммоль) в ТГФ (25,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляют насыщенный раствор NaHCO₃ (8 мл) и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением N-[5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-формил-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамида в виде твердого вещества (1,18 г, 99%), который применяют как таковой на следующей стадии без очистки. m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 569,91, ВЭЖХ t_R (A05)=2,16 мин.

Стадия 10: N-[5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамид



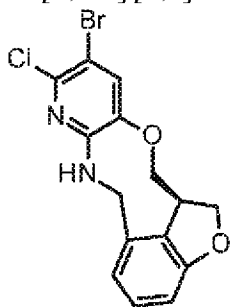
NaBH₄ (0,118 г, 3,13 ммоль) добавляют порциями к смеси 3-[(2-амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)оксиметил]-2,3-дигидробензофуран-4-карбальдегида (1,19 г, 2,08 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) и MeOH (3,00 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляют насыщ. NH₄Cl (8,00 мл), водой (10,0 мл) и EtOAc (30,0 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (4×25,0 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г, картридж) с EtOAc в гексане (0-60%) с получением N-[5-бром-6-хлор-3-[[[(3R)-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамида в виде твердого вещества (877 мг, 74%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 8,60 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,22 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=27,5, 12,3 Гц, 2H), 4,60 (дд, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,23 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 2H); m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 571,59, ВЭЖХ t_R (B05)=1,71 мин.

Стадия 11: (R)-10-бром-9-хлор-7-((2-нитрофенил)сульфонил)-6,7,13,13a-тетрагидро-1H-бензофурано[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин



Раствор ДИАД (0,398 мл, 2,02 ммоль) в толуоле (40,0 мл) добавляют по каплям в течение 1 ч к перемешиваемому раствору N-[5-бром-6-хлор-3-[[4-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]метокси]-2-пиридил]-2-нитробензолсульфонамида (770 мг, 1,35 ммоль) и PPh_3 (637 мг, 2,43 ммоль) в толуоле (300 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (80 г, картридж) с EtOAc в гексане (0-50%) с получением (R)-10-бром-9-хлор-7-((2-нитрофенил)сульфонил)-6,7,13,13а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонины виде твердого вещества (600 мг, 81%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 8,42-8,35 (м, 1H), 7,79-7,73 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,04 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,28 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 5,08 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J=10,6, 5,5$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=9,6, 8,2$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=9,7, 2,0$ Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,90 (т, $J=11,1$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР CDCl_3 125 МГц, 159,71, 149,69, 148,38, 141,65, 141,11, 134,71, 134,60, 133,89, 133,76, 132,27, 131,64, 130,04, 127,65, 123,87, 122,62, 117,39, 109,80, 78,11, 72,09, 50,99, 40,87; m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553,44, ВЭЖХ t_R (B05)=2,42 мин.

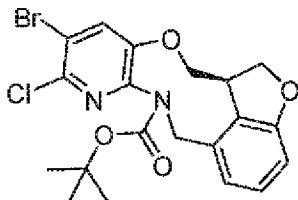
Стадия 12: (R)-10-бром-9-хлор-6,7,13,13а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин



PhSH (0,0187 мл, 0,176 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,115 г, 0,353 ммоль) добавляют к раствору (R)-10-бром-9-хлор-7-((2-нитрофенил)сульфонил)-6,7,13,13а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонины (65,0 мг, 0,118 ммоль) в MeCN (1,00 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляют насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и EtOAc (10 мл). Добавляют воду (10 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж), элюируя EtOAc в гексане (0-70%) с получением (R)-10-бром-

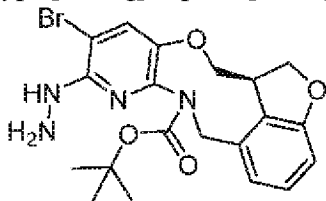
9-хлор-6,7,13,13а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонины в виде твердого вещества (43,0 мг, 99%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,29 (с, 1H), 7,14 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,35 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=15,1, 8,5$ Гц, 1H), 4,54 (т, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,46 (дд, $J=9,5, 3,9$ Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=9,6, 3,2$ Гц, 1H), 3,95 (ддд, $J=12,5, 8,4, 3,7$ Гц, 1H), 3,90-3,79 (м, 1H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,97; ВЭЖХ t_R (B05)=2,73 мин.

Стадия 13:



Вос ангидрид (4,05 мл, 17,6 ммоль) добавляют к раствору (R)-10-бром-9-хлор-6,7,13,13а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонины (1,08 г, 2,94 ммоль), TEA (1,23 мл, 8,82 ммоль) и ДМАП (90,0 мг, 0,735 ммоль) в ТГФ (50,0 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 8 ч. Воду (40 мл) добавляют, и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г картридж) элюируя EtOAc в гексане (30-80%) с получением трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (1,37 г, 99%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,52 (с, 1H), 7,06 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 2H), 4,15 (дд, $J=9,5, 2,0$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,81-3,72 (м, 1H), 1,35 (с, 9H). m/z (ЭР+) $[\text{M}-\text{Boc}]^+$: 367,6; ВЭЖХ t_R (B05)=2,87 мин.

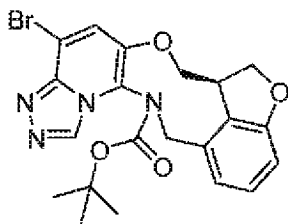
Стадия 14: трет-бутил (R)-10-бром-9-гидразинеил-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилат



Моногидрат гидразина (0,519 мл, 10,7 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилата (0,200 г, 0,428 ммоль) в EtOH (10,0 мл). Смесь нагревают до 100°C в течение 72 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж) с MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (R)-10-бром-9-гидразинеил-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (178 мг, 90%). m/z (ЭР+) $[\text{M}]^+$: 463,77, ВЭЖХ t_R (B05)=2,59 мин.

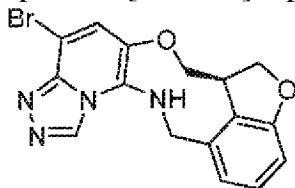
Стадия 15: трет-бутил (S)-4-бром-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



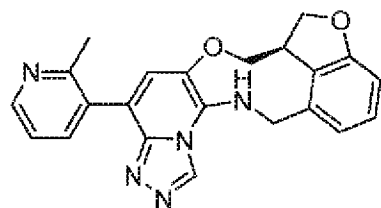
Смесь трет-бутил (R)-10-бром-9-гидразинеил-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (330 мг, 0,712 ммоль), триэтилортоформиата (21,3 мл, 128 ммоль) и ТФК (2,70 мкл, 0,0356 ммоль) нагревают до 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют и остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г) с MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-4-бром-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата в виде твердого вещества (315 мг, 93%). m/z (ЭР⁺) [M]⁺: 473,74; ВЭЖХ t_R (B05)=2,51 мин.

Стадия 16: (S)-4-бром-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-4-бром-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (0,110 г, 0,232 ммоль) в HFIP (5,00 мл) нагревают до 100°C в масляной бане в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г) с MeOH в ДХМ (0-20%) с получением (S)-4-бром-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина в виде твердого вещества (44,0 мг, 51%). ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц, δ 9,24 (с, J=15,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,07 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,48 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=10,4, 4,4 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, J=13,1, 8,4, 4,0 Гц, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 2,24 (т, J=7,4 Гц, 1H), 1,33-1,27 (м, 1H). m/z (ЭР⁺) [M]⁺: 373,80; ВЭЖХ t_R (B05)=2,35 мин.

Стадия 17: (S)-4-(2-метилтиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Диоксан (3,00 мл) и воду (0,600 мл) последовательно добавляют к смеси (S)-4-

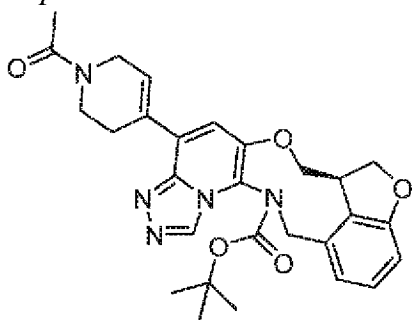
бром-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (44,0 мг, 0,118 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (31,0 мг, 0,141 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (8,63 мг, 0,0118 ммоль) и NaHCO₃ (49,5 мг, 0,589 ммоль) под N₂. Смесь нагревают до 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-30%) и затем очищают ВЭЖХ (ВЕН 30×100 мм АЦН/AmForm 31-51%) с получением (S)-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазолина в виде твердого вещества (30,0 мг, 66%). ¹H ЯМР ДМСО 400 МГц, δ 9,38 (с, 1H), 8,47 (дд, J=4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=6,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,29 (дд, J=7,7, 4,9 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,87-4,74 (м, 2H), 4,51 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,47-4,39 (м, 1H), 4,16 (дд, J=9,6, 3,8 Гц, 1H), 4,07-3,96 (м, 1H), 3,83 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 386,91; ВЭЖХ t_R (B05)=2,30 мин.

Пример 21: (S)-1-(4-(7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

*Стадия 1: (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*

(S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин синтезируют согласно примеру 20, стадия 15.

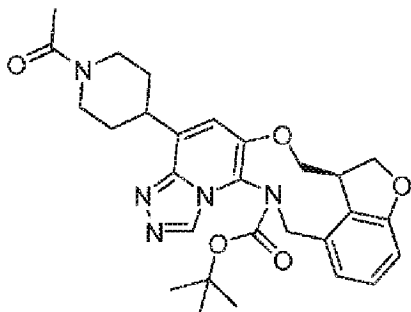
*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Диоксан (2,00 мл), воду (0,400 мл) и NaHCO₃ (0,634 ммоль, 53,2 мг) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (0,127 ммоль, 60,0 мг), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]этанона (0,133 ммоль, 33,3 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (0,0127 ммоль, 9,28 мг) под N₂. Смесь нагревают до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-30%) до трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-

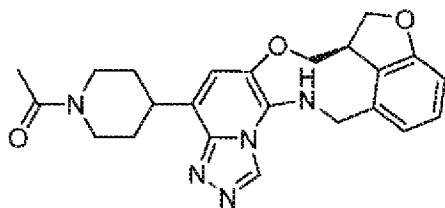
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата в виде твердого вещества (63,0 мг, 96%). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 518,8; ВЭЖХ t_R (B05)=2,42 мин.

Стадия 3: трет-бутил (S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



MeOH (10,00 мл) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (0,122 ммоль, 63,0 мг) и Pd/C (10,0%, 24,3 мкмоль, 25,9 мг) при комнатной температуре. Реакционный сосуд вакуумируют и продувают H_2 . Раствор перемешивают при кт в течение 12 ч. Смесь фильтруют над Целитом и слой Целита промывают ДХМ (3x15 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (63 мг, колич.). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 520,97. ВЭЖХ t_R (B05)=2,36 мин.

Стадия 4: (S)-1-(4-(7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

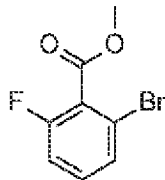


Раствор трет-бутил (S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (0,121 ммоль, 63,0 мг) в HFIP (2,00 мл) нагревают до 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают ВЭЖХ (ВЕН 30x100 мм АЦН/AmBicarb, 27-47%) с получением (S)-1-(4-(7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она в виде твердого вещества (32,0 мг, 63%). 1H ЯМР ДМСО 500 МГц, δ 9,29 (с, 1H), 7,18 (т, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J=14,7, 6,4$ Гц, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,57-4,50 (м, 1H), 4,48 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,45-4,38 (м, 1H), 4,16 (дд, $J=9,6, 3,5$ Гц, 1H), 4,00-3,87 (м, 2H), 3,74 (тд, $J=11,7, 3,7$ Гц, 1H), 3,25-3,10 (м, 2H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,02 (д, $J=3,8$ Гц, 3H), 1,97-1,82 (м,

2H), 1,82-1,67 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 420,8; ВЭЖХ t_R (B05)=2,22 мин.

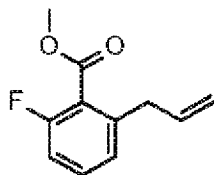
Пример 22: 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин гидрохлорид

Стадия 1: метил 2-бром-6-фторбензоат



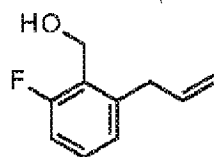
2-Бром-6-фторбензойную кислоту (12,5 г, 57,1 ммоль) растворяют в смеси MeOH (60,0 мл) и концентрированной серной кислоты (60,0 мл). Раствор нагревают до 80°C в течение 12 ч. Смесь медленно добавляют к раствору водн. раствора карбоната натрия (20%, 500 мл) при 0°C. Водную фазу экстрагируют ДХМ (3×175 мл), и объединенные органические слои сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением метил 2-бром-6-фторбензоата в виде масла (7,06 г, 53%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,40 (дт, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=14,1, 8,3 Гц, 1H), 7,09 (тд, J=8,6, 1,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадия 2: метил 2-аллил-6-фторбензоат



Диоксан (50,0 мл) и воду (12,5 мл) последовательно добавляют к смеси метил 2-бром-6-фторбензоата (5,00 г, 21,5 ммоль), K₂CO₃ (9,00 г, 65,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (1,50 г, 2,05 ммоль) под азотом. 2-Аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,04 мл, 32,2 ммоль) добавляют, и смесь нагревают до 90°C в течение 24 ч. Смесь разбавляют ДХМ (150 мл), фильтруют (Целит) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г, картридж) с градиентом EtOAc в гексане (0-100%) с получением метил 2-аллил-6-фторбензоата в виде масла (2,12 г, 51%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,40-7,32 (м, 1H), 7,06 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,00 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,93 (ддт, J=16,8, 10,1, 6,6 Гц, 1H), 5,08 (ткв, J=17,2, 1,6 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,51 (д, J=6,6 Гц, 2H).

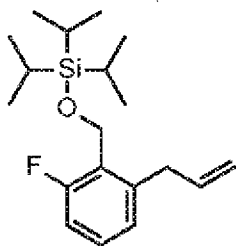
Стадия 3: (2-Аллил-6-фторфенил)метанол



DIBAL-H (30,0 мл, 30,0 ммоль) добавляют к раствору метил 2-аллил-6-фторбензоата (2,10 г, 10,8 ммоль) в ТГФ (40,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч. Воду (1,60 мл) добавляют по каплям при 0°C,

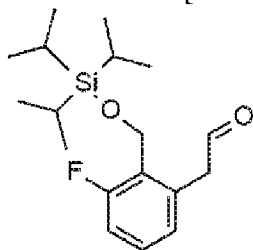
затем NaOH (1,60 мл, 1,00 М) и дополнительную воду (1,60 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтруют через Целит, промывая Et₂O (150 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток применяют как таковой без дальнейшей очистки (1,79 г, >99%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,23 (тд, J=8,0, 5,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,02 (ддт, J=16,3, 10,1, 6,2 Гц, 1H), 5,10 (дкв, J=10,1, 1,6 Гц, 1H), 5,01 (дкв, J=17,1, 1,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J=6,3, 1,8 Гц, 2H), 3,55 (дт, J=6,2, 1,5 Гц, 2H).

Стадия 4: (2-Аллил-6-фторфенил)метокситриизопропилсилан



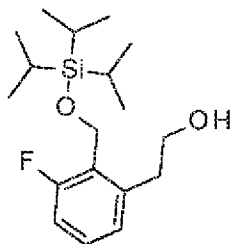
TIPS-Cl (3,52 мл, 16,4 ммоль) добавляют к раствору (2-аллил-6-фторфенил)метанола (2,10 г, 12,6 ммоль), имидазола (2,58 г, 37,9 ммоль) и ДМАП (30,0 мг, 0,246 ммоль) в ДХМ (36,0 мл) при кт под азотом. Смесь перемешивают при кт в течение 18. Раствор разбавляют водой (125 мл), и водную фазу экстрагируют Et₂O (125 мл) и гексаном (2×50,0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г, картридж) с градиентом EtOAc в гексане (0-100%) с получением (2-аллил-6-фторфенил)метокситриизопропилсилана в виде масла (3,97 г, 97%). ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц, δ 7,19-7,13 (м, 1H), 6,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,97 (ддт, J=16,6, 10,1, 6,4 Гц, 1H), 5,01 (ткв, J=17,0, 1,7 Гц, 2H), 4,81 (д, J=2,0 Гц, 2H), 3,57 (дт, J=6,4, 1,4 Гц, 2H), 1,20-1,07 (м, 3H), 1,06-1,00 (м, 18H).

Стадия 5: 2-[3-Фтор-2-(триизопропилсилоксиметил)фенил]ацетальдегид



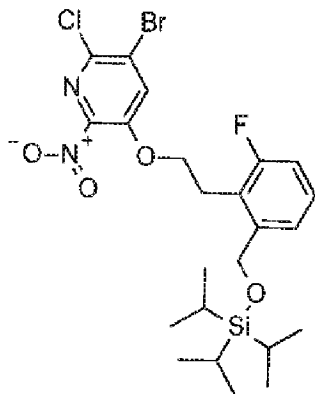
NaIO₄ (10,5 г, 49,2 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору OsO₄ (4,00%, 0,500 мл, 0,0787 ммоль) и (2-аллил-6-фторфенил)метокситриизопропилсилана (3,97 г, 12,3 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (50,0 мл) и воды (16,0 мл) под N₂. Смесь перемешивают при кт в течение 12 ч. Насыщ. водн. Na₂SO₃ (100 мл) добавляют, и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщ. водн. NaHCO₃ (100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток применяют как таковой без дальнейшей очистки. ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 9,74 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,03-6,96 (м, 2H), 4,84 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,90 (д, J=1,9 Гц, 2H), 1,17-1,11 (м, 3H), 1,05 (с, 18H).

Стадия 6: 2-[3-Фтор-2-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]этанол



NaBH_4 (700 мг, 18,5 ммоль) добавляют к раствору 2-[3-фтор-2-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]ацетальдегида (3,98 г, 12,3 ммоль) в ТГФ (60,0 мл) и MeOH (20,0 мл) при 0°C . Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют насыщ. NH_4Cl (10 мл), водой (100 мл) и EtOAc (200 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Водную фазу экстрагируют EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г, картридж) с градиентом EtOAc в гексане (0-40%) с получением 2-[3-фтор-2-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]этанола в виде масла (2,44 г, 61% за 2 стадии). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,30-7,24 (м, 1H), 7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,96 (ддд, $J=9,5, 8,3, 1,1$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,92 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,06 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,27-1,18 (м, 3H), 1,12 (дд, $J=7,1, 1,9$ Гц, 18H).

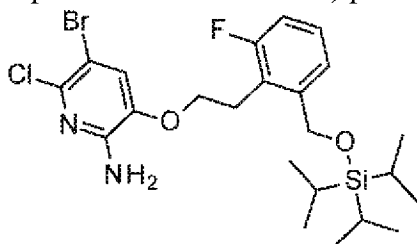
Стадия 7: [2-[2-[(5-Бром-6-хлор-2-нитро-3-тиридил)окси]этил]-3-фторфенил]метокситриизопропилсилан



ДИАД (1,00 мл, 5,08 ммоль) добавляют по каплям к раствору 2-[3-фтор-2-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]этанола (1,20 г, 3,68 ммоль), 5-бром-6-хлор-2-нитропиридин-3-ола (1,02 г, 4,04 ммоль) и трифенилфосфина (1,45 г, 5,51 ммоль) в толуоле (39,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток дважды очищают хроматографией на силикагеле с градиентом MeOH в ДХМ (0-5%, 80 г, картридж) и градиентом простого эфира в гексане (0-10%, 40 г, картридж) с получением [2-[2-[(5-бром-6-хлор-2-нитро-3-пиридил)окси]этил]-3-фторфенил]метокситриизопропилсилана в виде масла (480 мг, 23%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,64 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,06 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,88 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,42 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,31 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,20-1,12 (м, 3H), 1,09-1,04 (м,

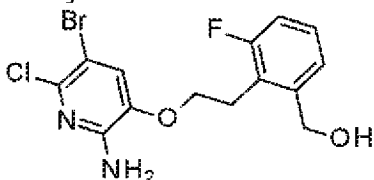
18Н).

Стадия 8: 5-Бром-6-хлор-3-[2-[2-фтор-6-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]этокси]пиридин-2-амин



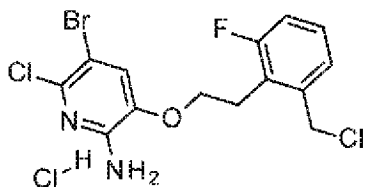
Fe (1,00 г, 17,9 ммоль) добавляют к раствору [2-[2-[(5-бром-6-хлор-2-нитро-3-пиридил)окси]этил]-3-фторфенил]метокситриизопропилсилана (1,09 г, 1,94 ммоль) в НОАс (18,0 мл) при 0°C. Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь фильтруют через слой Целита. Целит промывают EtOAc (3X100 мл) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж) с градиентом EtOAc в гексане (0-100%) с получением 5-бром-6-хлор-3-[2-[2-фтор-6-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]этокси]пиридин-2-амин в виде масла (978 мг, 95%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,26-7,20 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,96 (ддд, J=9,5, 8,3, 1,0 Гц, 1H), 4,88 (д, J=2,0 Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,25 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,30 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,19-1,11 (м, 3H), 1,09-0,97 (м, 18H). m/z (ЭР+) [M-OTIPS]⁺: 359,05; ВЭЖХ t_R (A05)=3,07 мин.

Стадия 9: [2-[2-[(2-амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)окси]этил]-3-фторфенил]метанол



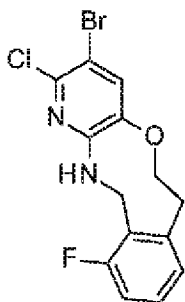
ФТБА (1,04 мл, 1,04 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору 5-бром-6-хлор-3-[2-[2-фтор-6-(триизопропилсилилоксиметил)фенил]этокси]пиридин-2-амин (0,158 г, 0,297 ммоль) в ТГФ (2,00 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж) с MeOH в ДХМ (0-20%) с получением [2-[2-[(2-амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)окси]этил]-3-фторфенил]метанола (0,105 мг, 94%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц, δ 7,31-7,24 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,17 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,99 (ддд, J=9,6, 8,2, 1,1 Гц, 1H), 4,76 (д, J=2,0 Гц, 2H), 4,27 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,30-3,26 (м, 2H). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 377,0; ВЭЖХ t_R (A05)=2,46 мин.

Стадия 10: 5-Бром-6-хлор-3-[2-[2-(хлорметил)-6-фторфенил]этокси]пиридин-2-амин; гидрохлорид



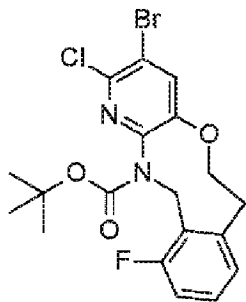
SOCl_2 (0,250 мл, 3,43 ммоль) добавляют к перемешиваемому раствору [2-[2-[(2-амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)окси]этил]-3-фторфенил]метанола (0,670 г, 1,78 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки (636 мг, 83%). ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц, δ 7,34-7,28 (м, 2H), 7,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01 (ддд, $J=9,5, 8,4, 1,0$ Гц, 1H), 4,79 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,29-3,27 (м, 2H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 395,09; ВЭЖХ t_R (A05)=2,66 мин.

Стадия 11: 3-Бром-2-хлор-11-фтор-6,7,12,13-тетрагидропиридо[2,3-с][5,2]бензоксазониин



Cs_2CO_3 (1,59 г, 0,153 ммоль) и ТВАИ (0,636 г, 1,72 ммоль) добавляют к раствору 5-бром-6-хлор-3-[2-[2-(хлорметил)-6-фторфенил]этокси]пиридин-2-амин (636 мг, 1,61 ммоль) в ДМФ (400 мл) при комнатной температуре под азотом. Смесь нагревают до 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж) с MeOH в ДХМ (0-20%) с получением 3-бром-2-хлор-11-фтор-6,7,12,13-тетрагидропиридо[2,3-с][5,2]бензоксазониина в виде твердого вещества (307 мг, 53%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,59 (с, 1H), 7,19 (тд, $J=8,0, 5,9$ Гц, 1H), 7,10-6,95 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,01 (с, 2H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359,0; ВЭЖХ t_R (B05)=2,61 мин.

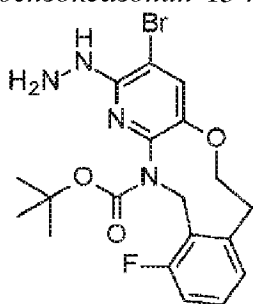
Стадия 12: Трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-7,12-дигидро-6H-тиридо[2,3-с][5,2]бензоксазониин-13-карбоксилат



Woc_2O (3,85 мл, 16,8 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-

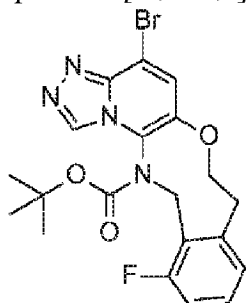
7,12-дигидро-6Н-пиридо[2,3-с][5,2]бензоксазонин-13-карбоксилата (300 мг, 0,839 ммоль), Et₃N (2,92 мл, 21,0 ммоль) и ДМАП (0,0102 г, 0,0839 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. ДМАП (200 мг, 1,64 ммоль) добавляют, и смесь перемешивают в течение 72 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г, картридж) с EtOAc и гексаном (0-100%) с получением трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-7,12-дигидро-6Н-пиридо[2,3-с][5,2]бензоксазонин-13-карбоксилата в виде твердого вещества (293 мг, 76%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,49 (с, 1H), 7,13 (тд, J=7,9, 5,6 Гц, 1H), 6,91-6,78 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 2,92 (с, 2H), 1,40 (с, 9H). m/z (ЭР+) [M-tBu]⁺: 403,02; ВЭЖХ t_R (A05)=2,70 мин.

Стадия 13: Трет-бутил 3-бром-11-фтор-2-гидразино-7,12-дигидро-6Н пиридо[2,3-с][5,2]бензоксазонин-13-карбоксилат



Моногидрат гидразина (0,776 мл, 0,0160 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-7,12-дигидро-6Н-пиридо[2,3-с][5,2]бензоксазонин-13-карбоксилата (293 мг, 0,64 ммоль) в EtOH (15,0 мл). Смесь перемешивают при 105°C в течение 36 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г, картридж) с MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил 3-бром-11-фтор-2-гидразино-7,12-дигидро-6Н-пиридо[2,3-с][5,2]бензоксазонин-13-карбоксилата в виде твердого вещества (232 мг, 80%). m/z (ЭР+) [M+2H-tBu]⁺: 399,02; ВЭЖХ t_R (A05)=2,39 мин.

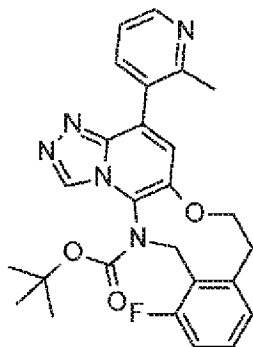
Стадия 14: трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[ф][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилат



ТФК (1,90 мкл, 0,0256 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил 3-бром-11-фтор-2-гидразино-7,12-дигидро-6Н-пиридо[2,3-с][5,2]бензоксазонин-13-карбоксилата (232 мг, 0,512 ммоль) в триэтилортоформате (15,0 мл, 90,2 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают

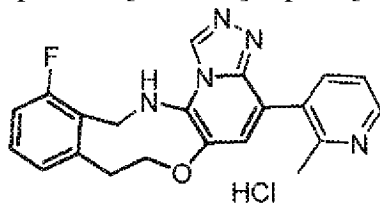
хроматографией на силикагеле (24 г, картридж) с MeOH в ДХМ (0-30%) с получением трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата в виде твердого вещества (218 мг, 92%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,72 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=13,9$, 7,8 Гц, 1H), 6,90 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,68 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,72 (дт, $J=11,8$, 3,2 Гц, 1H), 4,08 (т, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,47 (т, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,75 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 1,69 (с, 1H), 1,46-1,30 (м, 9H). m/z (ЭР^+) $[\text{M}-^t\text{Bu}+2\text{H}]^+$: 409,01; ВЭЖХ t_R (A05)=2,37 мин.

Стадия 15: трет-бутил 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилат



Диоксан (1,70 мл) и воду (0,300 мл) последовательно добавляют к смеси трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата (50,0 мг, 0,108 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (28,4 мг, 0,130 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13,0 мг, 0,0178 ммоль) и NaHCO_3 (50,0 мг, 0,595 ммоль) под N_2 . Смесь нагревают до 90°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют ДХМ (10 мл) и фильтруют через Целит. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-30%) с получением трет-бутил 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата в виде твердого вещества (51,3 мг, >99%). m/z (ЭР^+) $[\text{M}-^t\text{Bu}+2\text{H}]^+$: 420,14, ВЭЖХ t_R (A05)=2,29 мин.

Стадия 16: 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин гидрохлорид



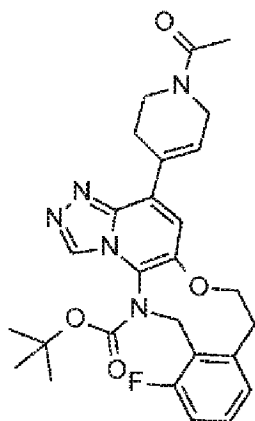
Раствор трет-бутил 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата (25,8 мг, 0,0543 ммоль) в HFIP (2,50 мл) нагревают при 100°C в масляной бане в течение 6 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Gemini C18 30×100 мм AmBicarb/АЦН 30-50%) с получением свободной формы 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-

b]бензо[f][1,4]оксазони́на гидрохлори́да в виде твердого вещества (16,2 мг, 80%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,31 (с, 1H), 8,44 (дд, $J=5,0$, 1,7 Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=7,9$, 4,8 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,17 (тд, $J=7,9$, 5,9 Гц, 1H), 7,00 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,32 (с, 3H). m/z (ЭР+)[M+H] $^+$: 376,1, ВЭЖХ t_R (B05)= 1,21 мин.

HCl (0,0535 ммоль, 13,4 мкл, 4,0 М в 1, 4-диоксане) добавляют по каплям к раствору 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазони́на (16,2 мг, 0,0432 ммоль) в ДХМ/MeOH (3,00 мл/0,300 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазони́на гидрохлори́да в виде твердого вещества (23,3 мг, 74%). ^1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,34 (с, 1H), 8,53 (дд, $J=5,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=7,7$, 5,3 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,18 (тд, $J=7,9$, 5,9 Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,40 (с, 3H). ЭР+ [M+H] $^+$: 376,1, ВЭЖХ t_R (B05)=1,21 мин.

Пример 23: 1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он бисмезилат

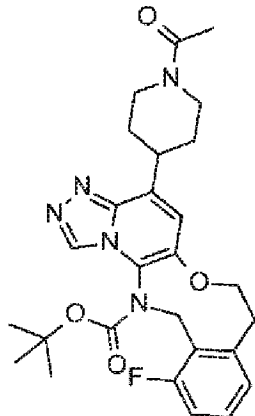
Стадия 1: трет-бутил 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилат



1, 4-Диоксан (1,80 мл) и воду (0,350 мл) последовательно добавляют к смеси трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата (из примера 22; 50,0 мг, 0,108 ммоль), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-ил]этанона (28,4 мг, 0,113 ммоль), Pd(dppf)Cl $_2$ (11,8 мг, 0,0162 ммоль) и NaHCO $_3$ (30,0 мг, 0,357 ммоль) под N $_2$. Смесь перемешивают при 90°C в течение 2,5 ч. Смесь фильтруют через короткий слой диоксида кремния, промывая ДХМ (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12,0 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-30%) с получением трет-бутил 4-(1-ацетил-1,2,3,6-

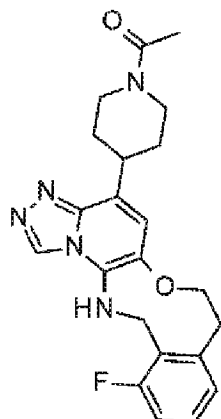
тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата в виде твердого вещества (66,1 мг, 97%, 80% чистота). m/z (ЭР+) $[M-tBu + 2H]^+$: 552,2; ВЭЖХ t_R (B05)=2,28 мин.

Стадия 2: трет-бутил 4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилат



Раствор трет-бутил 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата (54,8 мг, 0,108 ммоль) в MeOH (2,00 мл) добавляют в колбу, загруженную Pd/C (100 мг, 0,094 ммоль) под атмосферой азота при комнатной температуре. Колбу вакуумируют, и продувают H_2 3 раза. Смесь перемешивают при 23°C в течение 62 ч и фильтруют через Целит, промывая MeOH (3×10,0 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата в виде твердого вещества (25,8 мг, 47%), которое применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 510,3; ВЭЖХ t_R (A05)=2,26 мин.

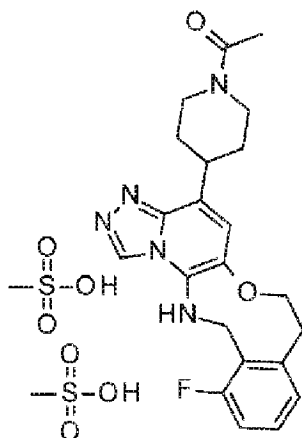
Стадия 3: 1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



Раствор трет-бутил 4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата (25,8 мг, 0,0506 ммоль) в HFIP (2,50 мл) нагревают при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150

мм AmBicarb/АЦН 25-45%) до 1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она в виде твердого вещества (11,1 мг, 53%). ^1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,23 (с, 1H), 7,13 (тд, $J=8,0, 5,9$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,96 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,87 (ддд, $J=9,9, 8,2, 0,9$ Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,67 (ддт, $J=13,2, 4,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,42-4,29 (м, 2H), 4,02 (ддт, $J=13,5, 4,1, 1,9$ Гц, 1H), 3,30-3,22 (м, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,75 (тд, $J=13,0, 2,7$ Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,05-1,98 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,75-1,57 (м, 2H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,2; ВЭЖХ t_R (B05)=1,12 мин.

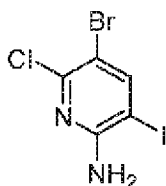
Стадия 5: 1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он бисмезилат



MsOH (3,52 мкл, 0,0542 ммоль) добавляют к раствору 1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (11,1 мг, 0,0271 ммоль) в MeCN (1,50 мл) и воде (0,500 мл) при кт. Смесь перемешивают в течение 14 ч и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (13,5 мг, 83%). ^1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,42 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,19 (тд, $J=7,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,71 (ддт, $J=8,1, 4,2, 2,1$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,25 (тд, $J=13,4, 2,8$ Гц, 1H), 3,19-3,05 (м, 3H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,71 (с, 6H), 2,14 (с, 3H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,76 (ддд, $J=25,1, 12,6, 4,0$ Гц, 1H), 1,63 (квд, $J=12,4, 4,0$ Гц, 1H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,2; ВЭЖХ t_R (B05)=1,13 мин.

Пример 24: 12-фтор-4-(2-метилпиперидин-3-ил)-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонины гидрохлорид

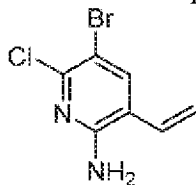
Стадия 1: 5-бром-6-хлор-3-йодпиридин-2-амин



Уксусную кислоту (100 мл) добавляют к смеси 5-бром-6-хлорпиридин-2-амин (10,4 г, 50,0 ммоль) и N-йодсукцинимид (12,4 г, 55,0 ммоль). ТФК (1,00 мл) добавляют, и

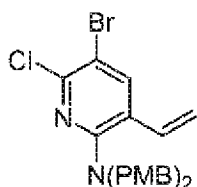
смесь перемешивают при 23°C в течение 3 ч. Смесь выливают в измельченный лед и водн. фазу разбавляют до pH 10 гидроксидом аммония (150 мл). Твердое вещество фильтруют, промывают водой и гексаном и сушат под высоким вакуумом с получением 5-бром-6-хлор-3-йодпиридин-2-амин в виде твердого вещества (16,4 г, 98%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,99 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,06 (ш, 2H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332,9. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,46$ мин.

Стадия 2: 5-бром-6-хлор-3-винилтиридин-2-амин



ДМЭ (60,0 мл) и воду (20,0 мл) добавляют к смеси 5-бром-6-хлор-3-йодпиридин-2-амин (6,67 г, 20,0 ммоль), винилтрифторбората калия (2,68 г, 20,0 ммоль), K_2CO_3 (2,76 г, 20,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-ДХМ}$ (1,63 г, 2,00 ммоль). Смесь нагревают до 85°C в течение 18 ч. После охлаждения до 23°C, EtOAc (100 мл) добавляют и смесь фильтруют через Целит. Фильтрат промывают насыщенным раствором соли (100 мл) и органическую фазу сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (80 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-20%), затем растирают из гексана (50,0 мл) с получением 5-бром-6-хлор-3-винилпиридин-2-амин в виде твердого вещества (2,51 г; 54%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,68 (с, 1H), 6,52 (ддд, $J=17,3, 11,1, 0,6$ Гц, 1H), 5,70 (дд, $J=17,4, 0,8$ Гц, 1H), 5,48 (дд, $J=11,1, 0,8$ Гц, 1H), 4,70 (ш, 2H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232,9. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,38$ мин.

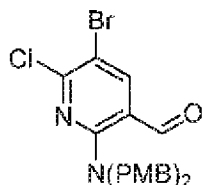
Стадия 3: 5-бром-6-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-винилтиридин-2-амин



5-бром-6-хлор-3-винилпиридин-2-амин (0,500 г, 2,14 ммоль) растворяют в ДМФ (10,0 мл) и смесь охлаждают до 0°C. 60% масс. NaH в минеральном масле (0,343 г, 8,57 ммоль) добавляют порциями, и смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. 4-Метоксибензилхлорид (0,639 мл, 4,71 ммоль) добавляют, и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Вода (10,0 мл) добавляют по каплям, и смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×20,0 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20,0 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (40 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-10%) с получением 5-бром-6-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-винилпиридин-2-амин в виде масла (0,859 г; 85%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,78 (с, 1H), 7,16-7,08 (м, 4H), 6,87-

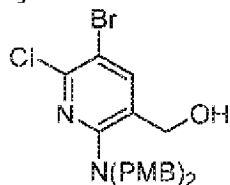
6,81 (м, 4H), 6,77 (дд, J=17,5, 10,9 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=17,5, 0,8 Гц, 1H), 5,35-5,28 (м, 1H), 4,35 (с, 4H), 3,80 (с, 6H). m/z (ЭР+), [M+H]⁺: 473,1. ВЭЖХ (A05) t_R=2,98 мин.

Стадия 4: 2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлорпиридин-3-карбальдегид



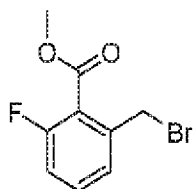
1,4-Диоксан (21,0 мл) и вода (7,00 мл) добавляют 5-бром-6-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]-3-винилпиридин-2-амин (0,845 г, 1,78 ммоль). После охлаждения до 0°C, добавляют 2,6-лутидин (0,415 мл, 3,57 ммоль), 4% масс. OsO₄ в воде (0,568 мл, 0,0892 ммоль) и NaIO₄ (0,763 г, 3,57 ммоль). Смесь нагревают до 23°C и перемешивают в течение 18 ч. Добавляют воду (20,0 мл) и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×25,0 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (25,0 мл), сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (40 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-15%) с получением 2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлорпиридин-3-карбальдегида в виде масла (0,675 г; 80%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 9,80 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,13-7,06 (м, 4H), 6,89-6,79 (м, 4H), 4,62 (с, 4H), 3,80 (с, 6H). m/z (ЭР+), [M+H]⁺: 475,1. ВЭЖХ (A05) t_R=2,84 мин.

Стадия 5: [2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метанол



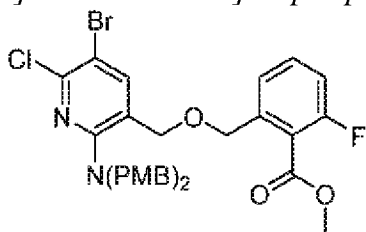
2-[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлорпиридин-3-карбальдегид (0,670 г, 1,41 ммоль) растворяют в смеси ТГФ (8,00 мл) и MeOH (2,00 мл). NaBH₄ (6,51 мг, 0,172 ммоль) добавляют порциями, и смесь перемешивают при 23°C в течение 30 мин. Насыщ. NH₄Cl (20,0 мл) добавляют по каплям, и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×25,0 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (25,0 мл), сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (25 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-40%) с получением [2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридила] в виде масла (0,558 г; 83%). ¹H ЯМР CDCl₃ 500 МГц, δ 7,80 (с, 1H), 7,18-7,11 (м, 4H), 6,85-6,79 (м, 4H), 4,57 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,26 (с, 4H), 3,79 (с, 6H), 2,50 (т, J=5,6 Гц, 1H). m/z (ЭР+), [M+H]⁺: 477,3. ВЭЖХ (A05) t_R=2,72 мин.

Стадия 6: метил 2-(бромметил)-6-фторбензоат



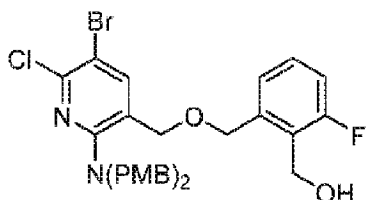
Бензоилпероксид (75,0%, 1,15 г, 3,57 ммоль) добавляют к раствору метил 2-фтор-6-метилбензоата (6,00 г, 35,7 ммоль) и NBS (6,99 г, 39,2 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Смесь дегазируют барботированием азота через растворитель в течение 15 мин. Смесь нагревают до 80°C в течение 12 ч. Добавляют насыщенный раствор соли (100 мл) и водн. фазу экстрагируют ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (120 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-10%) с получением метил 2-(бромметил)-6-фторбензоата в виде масла (5,70 г, 65%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,44-7,33 (м, 1H), 7,22 (дд, $J=7,7$, 0,4 Гц, 1H), 7,08 (ддд, $J=9,5$, 8,4, 1,0 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,98 (с, 3H). m/z (ЭР+). Без ионизации. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,40$ мин.

Стадия 7: метил 2-[[2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метоксиметил]-6-фторбензоат



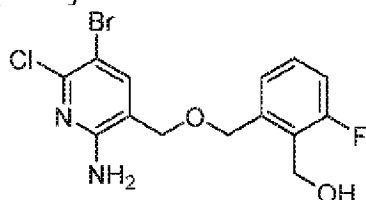
[2-[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метанол (2,00 г, 4,19 ммоль) растворяют в ТГФ (20,0 мл) и смесь охлаждают до 0°C . 60% масс. NaNH в минеральном масле (335 мг, 8,37 ммоль) добавляют порциями, и смесь нагревают до 23°C . После перемешивания в течение 10 мин, раствор метил 2-(бромметил)-6-фторбензоата (1,55 г, 6,28 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) добавляют по каплям. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. После охлаждения до 0°C , насыщ. NH_4Cl (10,0 мл) добавляют по каплям и смесь перемешивают при 0°C в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют EtOAc (2×100 мл), и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50,0 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (80 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-25%) с получением метил 2-[[2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метоксиметил]-6-фторбензоата в виде масла (2,10 г; 78%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,79 (с, 1H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,21-7,00 (м, 6H), 6,89-6,74 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,30 (с, 4H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 6H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 643,1. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,96$ мин.

Стадия 8: [2-[[2-[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метоксиметил]-6-фторфенил]метанол



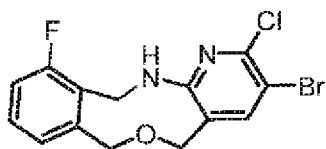
Метил 2-[[2-[[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метоксиметил]-6-фторбензоат (2,10 г, 3,26 ммоль) растворяют в ТГФ (30,0 мл) и смесь охлаждают до -78°C . 1,0 М DIBAL-H в PhMe (13,0 мл, 13,0 ммоль) добавляют по каплям. Смесь нагревают до 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют виннокислый калий-натрий (50,0 мл). Смесь нагревают до 23°C и перемешивают до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. Водн. фазу экстрагируют EtOAc (3×100 мл), и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50,0 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (80 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-40%) с получением [2-[[2-[[бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метоксиметил]-6-фторфенил]метанола в виде масла (1,90 г; 95%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,78 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 4H), 7,07 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,86-6,78 (м, 4H), 4,72 (дд, $J=6,5, 1,5$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,32 (с, 4H), 3,79 (с, 6H), 2,35 (т, $J=6,5$ Гц, 1H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 617,0. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,84$ мин.

Стадия 9: [2-[(2-амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)метоксиметил]-6-фторфенил]метанол



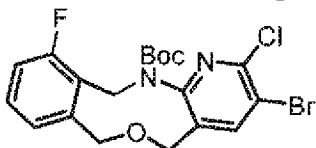
[2-[[2-[[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-бром-6-хлор-3-пиридил]метоксиметил]-6-фторфенил]метанол (1,87 г, 3,04 ммоль) растворяют в ДХМ (15,0 мл). ТФК (4,00 мл, 53,8 ммоль) добавляют по каплям, и смесь перемешивают при 23°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. 2,0 N NaOH (50,0 мл) добавляют к остатку, и водн. фазу экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (80 г картридж), элюируя EtOAc и гексаном (0-50%) с получением [2-[(2-амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)метоксиметил]-6-фторфенил]метанола в виде твердого вещества (1,00 г; 87%). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ 7,50 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,78 (дд, $J=6,4, 1,7$ Гц, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 2,26 (т, $J=6,5$ Гц, 1H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377,0. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,39$ мин.

Стадия 10: 3-бром-2-хлор-11-фтор-5,7,12,13-тетрагидробензо[g]тиридо[3,2-с][1,5]оксазонин



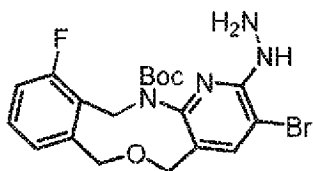
[2-[(2-Амино-5-бром-6-хлор-3-пиридил)метоксиметил]-6-фторфенил]метанол (984 мг, 2,62 ммоль) растворяют в ТГФ (15,0 мл). SOCl_2 (1,60 мл, 21,9 ммоль) добавляют, и смесь нагревают до 50°C в течение 40 мин (выделение газа). Смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток повторно разбавляют ДХМ и концентрируют для удаления любых следов SOCl_2 . Промежуточное соединение (m/z (ЭР+), $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 394,9. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,60$ м) сушат под высоким вакуумом в течение 30 м. ДМФ (15,0 мл) добавляют к твердому веществу, затем ТВАИ (968 мг, 2,62 ммоль) и Cs_2CO_3 (2,56 г, 7,86 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 50 мин. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Добавляют воду (50,0 мл), и водн. фазу экстрагируют EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (50,0 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-25%) с получением 3-бром-2-хлор-11-фтор-5,7,12,13-тетрагидробензо[g]пиридо[3,2-с][1,5]оксазонины в виде твердого вещества (753 мг; 64%). ^1H ЯМР CDCl_3 500 МГц, δ 7,59 (с, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 7,05 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,43 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,69 (дд, $J=7,5, 2,0$ Гц, 2H), 4,35 (с, 2H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357,0. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,63$ мин.

Стадия 11: трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-7,12-дигидробензо[g]пиридо[3,2-с][1,5]оксазонин-13(5H)-карбоксилат



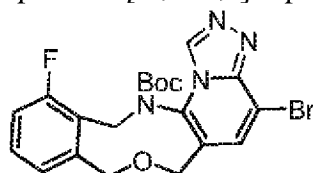
Ди-трет-бутилдикарбонат (0,443 мл, 1,93 ммоль) добавляют к раствору 3-бром-2-хлор-11-фтор-5,7,12,13-тетрагидробензо[g]пиридо[3,2-с][1,5]оксазонины (115 мг, 0,322 ммоль), NEt_3 (0,134 мл, 0,965 ммоль) и ДМАП (9,82 мг, 0,0804 ммоль) в ТГФ (2,00 мл). Смесь нагревают до 50°C в течение 15 ч. Добавляют воду (5,00 мл), и водн. фазу экстрагируют EtOAc ($3 \times 20,0$ мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20,0 мл), сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж), элюируя гексаном и EtOAc (0-45%) с получением трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-7,12-дигидробензо[g]пиридо[3,2-с][1,5]оксазонин-13(5H)-карбоксилата в виде твердого вещества (91,0 мг; 62%). Комплекс ЯМР (ротамеры). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$: 402,9. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,71$ мин.

Стадия 12: трет-бутил 3-бром-11-фтор-2-гидразинил-7,12-дигидробензо[g]пиридо[3,2-с][1,5]оксазонин-13(5H)-карбоксилат



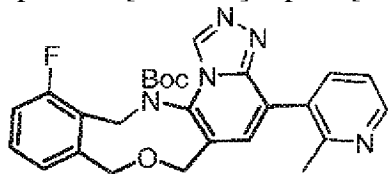
Раствор трет-бутил 3-бром-2-хлор-11-фтор-7,12-дигидробензо[*g*]пиридо[3,2-*c*][1,5]оксазонин-13(5H)-карбоксилата (91,0 мг, 0,199 ммоль) и моногидрат гидразина (0,500 мл, 10,3 ммоль) в EtOH (2,00 мл) нагревают при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до 23°C, смесь концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 3-бром-11-фтор-2-гидразинеил-7,12-дигидробензо[*g*]пиридо[3,2-*c*][1,5]оксазонин-13(5H)-карбоксилата в виде твердого вещества (82,0 мг; 91%). Комплекс ЯМР (ротамеры). *m/z* (ЭР+), [M+H-tBu]⁺: 397,0. ВЭЖХ (A05) *t_R*=2,40 мин.

Стадия 13: трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*c*]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилат



ТФК (0,01 мл) добавляют к раствору трет-бутил 3-бром-11-фтор-2-гидразинеил-7,12-дигидробензо[*g*]пиридо[3,2-*c*][1,5]оксазонин-13(5H)-карбоксилата (82,0 мг, 0,181 ммоль) в триэтилортоформате (5,42 мл, 32,6 ммоль). Смесь нагревают до 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до 23°C, смесь концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*c*]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата в виде твердого вещества (66,0 мг; 78%). Комплекс ЯМР (ротамеры). *m/z* (ЭР+), [M+H-tBu]⁺: 465,0. ВЭЖХ (A05) *t_R*=2,32 мин.

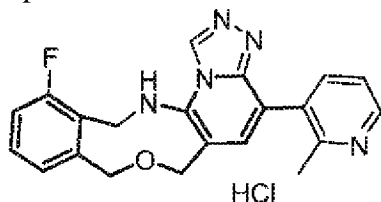
Стадия 14: трет-бутил 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*c*]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилат



1,4-Диоксан (1,50 мл) и воду (0,300 мл) добавляют к смеси трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*c*]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата (66,0 мг, 0,142 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (10,4 мг, 0,0142 ммоль) и NaHCO₃ (35,9 мг, 0,427 ммоль) под азотом. Смесь нагревают до 90°C в течение 2 ч. После охлаждения до 23°C, смесь фильтруют через слой диоксида кремния, промывая EtOAc. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 12-

фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата в виде твердого вещества (60,0 мг; 89%). Комплекс ЯМР (ротамеры). m/z (ЭР+), $[M+H]^+$: 476,2. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,24$ мин.

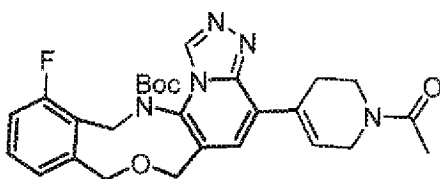
*Стадия 15: трет-бутил 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата гидрохлорид*



Раствор трет-бутил 12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата (53,0 мг, 0,111 ммоль) в HFIP (1,50 мл) нагревают до 100°C в течение 15 ч. После охлаждения до 23°C, смесь концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-15%) с получением свободного основания указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (28,0 мг; 67%). 1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,50 (с, 1H), 8,48 (дд, $J=5,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=7,7, 5,0$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,16 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 2,33 (с, 3H). Соединение превращают в гидрохлорид добавлением 4,0 N HCl в диоксане (18,6 мкл, 0,0746 ммоль) к раствору 5-фтор-15-(2-метил-3-пиридил)-11-окса-2,17,18,20-тетразатетрацикло[11,7,0,0,4,9,0,16,20]икоза-1(13),4(9),5,7,14,16,18-гептаена (28,0 мг, 0,0746 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) и MeOH (0,500 мл). Смесь перемешивают при 23°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (25,0 мг, 81%). 1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,62 (с, 1H), 8,74 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 7,15 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 2,58 (с, 3H). m/z (ЭР+), $[M+H]^+$: 376,5. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,03$ мин.

Пример 25: 1-(4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

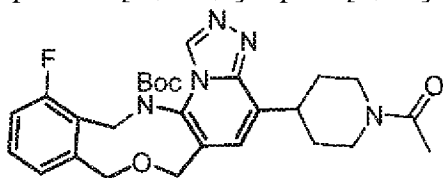
*Стадия 1: трет-бутил 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилат*



1,4-Диоксан (4,00 мл) и воду (0,800 мл) добавляют к смеси трет-бутил 4-бром-12-

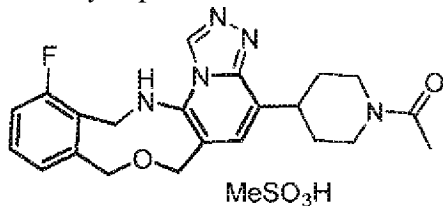
фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата (Пример 24; 113 мг, 0,244 ммоль), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]этанона (67,4 мг, 0,268 ммоль, Pd(dppf)Cl₂ (17,8 мг, 0,0244 ммоль) и NaHCO₃ (61,5 мг, 0,732 ммоль) под азотом. Смесь нагревают при 90°C в течение 2,5 ч. Смесь охлаждают до 23°C и фильтруют через слой диоксида кремния, промывая EtOAc и 10% MeOH в ДХМ. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (141 мг; 80% чистый, 91%). Комплекс ЯМР (ротамеры). *m/z* (ЭР+), [M+H]⁺: 508,1. ВЭЖХ (A05) *t_R*=2,22 мин.

*Стадия 2: трет-бутил 4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилат*



Раствор трет-бутил 4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата (111 мг, 0,175 ммоль) в MeOH (12,0 мл) добавляют при 23°C в колбу, загруженную 10% Pd/C (74,0 мг, 0,0695 ммоль) под атмосферой азота. Колбу вакуумируют и продувают газообразным H₂ 3 раза. Смесь перемешивают при 23°C в течение 1 ч и фильтруют через Целит, промывая MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, и продукт очищают хроматографией на силикагеле (24 г) элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (71,0 мг, 80%). Комплекс ЯМР (ротамеры). *m/z* (ЭР+) [M+H]⁺: 510,2. ВЭЖХ (A05) *t_R*=2,20 мин.

*Стадия 3: 1-(4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она метансульфонил*

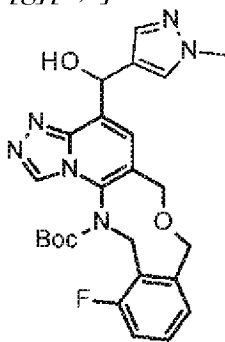


Раствор трет-бутил 4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[*g*][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата (85,0 мг, 0,167 ммоль) в HFIP (4,00 мл) нагревают при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения

до 23°C, смесь концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением свободного основания 1-(4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она в виде твердого вещества (40,0 мг; 59%). ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,44-9,33 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,16 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,72-4,68 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,06 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 2,79 (т, $J=13,0$ Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,07 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 2,00 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,82-1,63 (м, 2H). Соединение превращают в метансульфонил добавлением MeSO_3H (3,01 мкл, 0,0464 ммоль) к раствору 1-(4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (19,0 мг, 0,0464 ммоль) в MeCN (2,00 мл). Смесь перемешивают при 23°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (21,0 мг, 89%). ^1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,75 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,37 (тд, $J=7,9, 5,7$ Гц, 1H), 7,19-7,02 (м, 2H), 4,94 (с, 4H), 4,74 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,12 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,36-3,26 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,83 (квд, $J=12,6, 3,8$ Гц, 1H), 1,69 (квд, $J=12,8, 4,2$ Гц, 1H). m/z (ЭР+), $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410,1. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,04$ мин.

Пример 26: 12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин

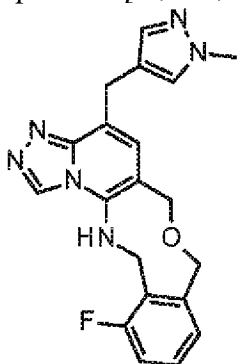
Стадия 1 (12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-4-ил)(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанол



$i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0,540 мл, 0,703 ммоль) по каплям добавляют к раствору трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата (Пример 24; 93,0 мг, 0,201 ммоль) в ТГФ (3,00 мл) при -78°C под азотом. Смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин и нагревают до 0°C в течение 30 мин. Раствор 1-метилпиразол-4-карбальдегида (88,4 мг, 0,803 ммоль) в ТГФ (1,00 мл) по каплям добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и нагревают до комнатной температуры в течение 2 ч. Смесь разбавляют NH_4Cl (5 мл) и вода (8 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (5X20 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением (12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-4-ил)(1-

метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (31 мг, 31%) в виде твердого вещества. m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 495,1; ВЭЖХ t_R (A05)=2,13 мин.

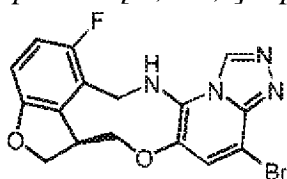
Стадия 2: 12-фтор-4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[g][1,5]оксазонин



Триэтилсилан (0,400 мл, 2,51 ммоль) и ТФК (0,186 мл, 2,51 ммоль) добавляют к раствору (12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[g][1,5]оксазонин-4-ил)(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (31,0 мг, 0,0627 ммоль) в MeCN (2,50 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают ВЭЖХ (Torus-2PIC 10×250 мм MeOH/CO₂ 5-55% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (7,47 мг, 31%). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,39 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,28 (тд, J=7,9, 5,6 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,02 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,82 (с, 3H). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 379,1; ВЭЖХ t_R (A05)=2,05 мин.

Пример 27: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

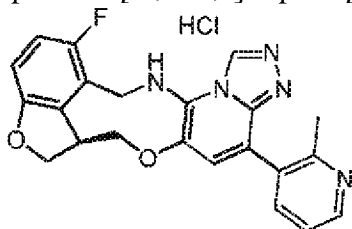
Стадия 1: (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (2,4 г, 4,88 ммоль, 1,00 экв.; полученного в примере 17) в ДХМ (20 мл) добавляют ТФК (9,24 г, 81,0 ммоль, 6 мл, 16,6 экв.) одной порцией при 18°C. Смесь перемешивают при 18°C в течение 12 ч. ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=0:1, R_f=0,2) определяет одно основное новое пятно с большей полярностью. Смесь выпаривают с получением продукта. К остатку добавляют EtOAc (20 мл), затем подщелачивают до pH=8 насыщенным водным NaHCO₃. Образуется остаток. Смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают 10 мл of EtOAc, сушат в вакууме с получением (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-

fg][1,4]оксазони́на (1,78 г, 4,55 ммоль, 93% выход) в виде серого твердого вещества.

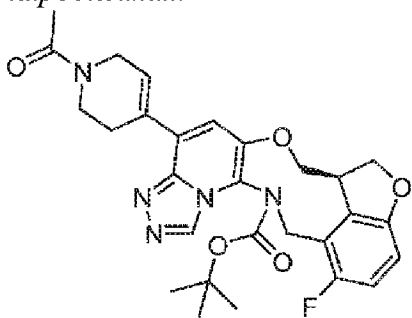
Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Диоксан (181 мл) и воду (39,0 мл) последовательно добавляют к смеси (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазони́на (2,59 г, 6,62 ммоль, 1,00 экв.), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,74 г, 7,94 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (484 мг, 662 мкмоль, 0,100 экв.) и NaHCO₃ (2,78 г, 33,1 ммоль, 1,29 мл, 5,00 экв.) при 20°C под N₂. Смесь нагревают до 90°C в течение 2 ч. ЖХ-МС не показывает оставшийся (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин. Несколько новых пиков показаны на ЖХ-МС и определяют желаемую массу. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток объединяют с другими двумя партиями (из 1,82 (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазони́на и 1,0 г (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазони́на), и к остатку (18 г) добавляют MeOH (100 мл) и диоксид кремния-тиол (700 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, хлориды (Cl), % ≤0,004, Распределение частиц по размерам 45-75 мкм) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Суспензию фильтруют, и фильтровальную лепешку промывают 200 мл MeOH и 20 мл ДМСО, фильтрат концентрируют при пониженном давлении для удаления MeOH и очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия: колонка: Phenomenex luna c18 250 мм * 100 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - АЦН]; В%: 1% - 31%, 25 мин). Фракцию *преп*-ВЭЖХ концентрируют при пониженном давлении для удаления MeCN при 30°C и остаток лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (4,1 г, 9,29 ммоль, 99,7% чистота, 100% эи, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,89 (с, 1H), 8,86-8,75 (м, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 7,98-7,89 (м, 1H), 7,82-7,75 (м, 1H), 7,03-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,84 (шдд, J=14,7, 5,6 Гц, 1H), 4,58-4,45 (м, 2H), 4,25-4,17 (м, 1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,64 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,1 (M+H).

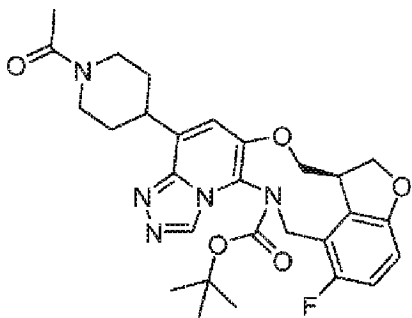
Пример 28: (S)-1-(4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Диоксан (2,00 мл) и воду (0,400 мл) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 0,122 моль, 60,0 мг), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-ил]этанона (0,128 ммоль, 32,1 мг), Pd(dppf)Cl₂ (0,0122 ммоль, 8,94 мг) и NaHCO₃ (0,366 ммоль, 30,8 мг) под N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение 2,5 ч. Смесь фильтруют через короткий слой диоксида кремния. Фильтровальную лепешку промывают EtOAc (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (53,6 мг, 82%). ЭР⁺ [M]⁺:535,63; ЖХ-МС (В05); t_R=2,23 мин.

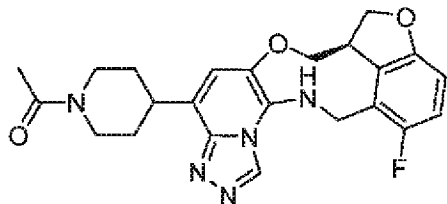
Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Раствор трет-бутил (S)-4-(1-ацетил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (99,0 мкмоль, 53,0 мг) в MeOH (10,0 мл) добавляют в колбу, загруженную Pd/C (19,8 мкмоль, 21,1 мг, 10,0%) под атмосферой азота при комнатной температуре. Колбу вакуумируют и продувают газообразным N₂ 3 раза. Смесь перемешивают при кт в течение 20 ч и фильтруют через Целит. Фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×8 мл) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении.

Остаток (53 мг) применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. m/z (ЭР+) $[M]^+$: 537,75. ВЭЖХ (B05) t_R =2,09 мин.

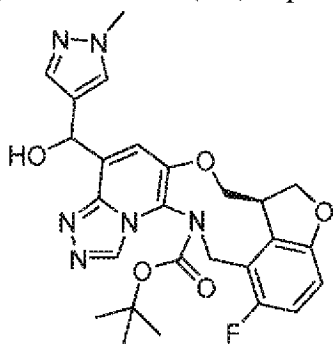
Стадия 3: (S)-1-(4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



Раствор трет-бутил (S)-4-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (98,6 мкмоль, 53,0 мг) в HFIP (2,00 мл) нагревают до 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм AmBicarb/АЦН 25-45%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (22,7 мг, 53%). ^1H ЯМР ДМСО 500 МГц, δ 9,33 (с, 1H), 7,15 (т, J =6,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,97-6,84 (м, 1H), 6,66 (дд, J =8,6, 3,8 Гц, 1H), 4,82 (дд, J =14,9, 5,9 Гц, 1H), 4,68 (дд, J =14,9, 6,6 Гц, 1H), 4,51 (т, J =9,4 Гц, 2H), 4,48-4,38 (м, 1H), 4,20 (дд, J =9,6, 3,3 Гц, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,77 (тд, J =11,6, 4,2 Гц, 1H), 3,26-3,09 (м, 2H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,02 (д, J =3,9 Гц, 3H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 438,61, ВЭЖХ (B05) t_R =1,91 мин.

Пример 29: (S)-12-фтор-4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

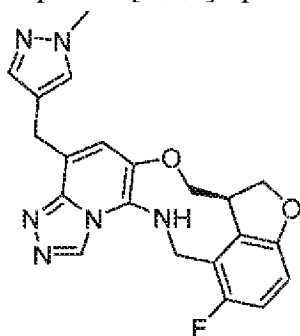
Стадия 1. трет-Бутил (7аS)-12-фтор-4-(гидрокси(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Раствор трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 0,122 ммоль, 60,0 мг) в ТГФ (2,00 мл) охлаждают до -78°C. $^i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 0,427 ммоль, 0,329 мл) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при -78°C в течение 10 мин и нагревают до 0°C в течение 30 мин. Раствор 1-метилпиразол-4-карбальдегида (0,488 ммоль, 53,8 мг) в ТГФ (1,00 мл) добавляют по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и нагревают до комнатной температуры в

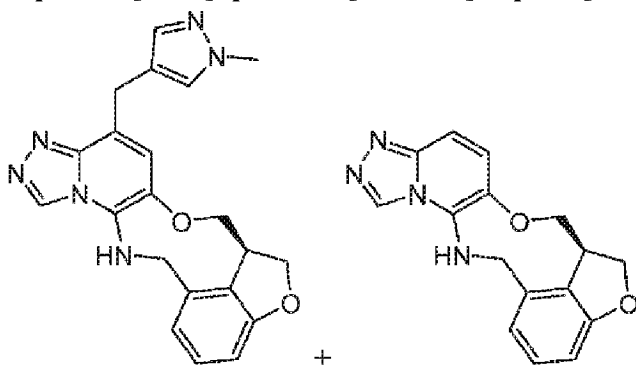
течение 2 ч. Смесь разбавляют NH_4Cl (5 мл) и водой (8 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (5×15 мл) и объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил (7aS)-12-фтор-4-(гидрокси(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата в виде твердого вещества (10,5 мг, 17%). ЖХ-МС m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$:523,88; (A05) $t_R=2,02$ мин.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К раствору трет-бутил 12-фтор-4-(гидрокси(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[g][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата (0,0201 ммоль, 10,5 мг) в MeCN (1,50 мл) добавляют Et_3SiH (0,804 ммоль, 0,0597 мл) и ТФК (0,804 ммоль, 0,128 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм AmBicarb/АЦН 25-45%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (5,2 мг, 64%). ^1H ЯМР MeOD 400 МГц, δ 9,23 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,82 (дд, $J=10,3$, 8,7 Гц, 1H), 6,58 (дд, $J=8,7$, 3,8 Гц, 1H), 4,95 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,57-4,42 (м, 2H), 4,23 (дд, $J=9,6$, 3,0 Гц, 1H), 4,04-3,99 (м, 2H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80-3,72 (м, 1H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$:407,62, ВЭЖХ (B05) $t_R=1,93$ мин.

Пример 30: (S)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин и (S)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

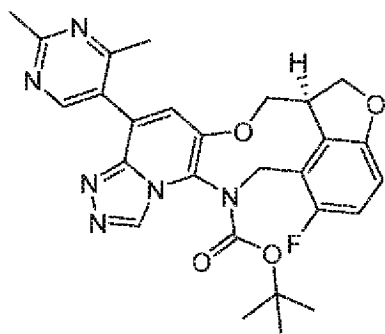


Азот (C_2H_5)₃SiH (7,93 ммоль, 1,27 мл) и ТФК (7,93 ммоль, 0,589 мл) добавляют к раствору (S)-12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (Пример 30; 0,198 ммоль, 100 мг) в MeCN (2,00 мл). Смесь нагревают до 60°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают ВЭЖХ (ВЕН 30×150 мм АЦН/AmBicarb 30-35%) с получением (S)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины в виде твердого вещества (8,00 мг, 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,18 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,11-7,04 (м, 2H), 6,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,89-4,84 (м, 1H), 4,75 (д, J=14,3 Гц, 1H), 4,49 (т, J=9,3 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,5, 4,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=9,6, 3,4 Гц, 1H), 4,02 (д, J=3,0 Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,78 (дд, J=11,9, 10,8 Гц, 1H). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 389,95; ВЭЖХ t_R (B05)=2,26 мин.

Из предыдущей очистки, (S)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин выделяют в виде твердого вещества (9,00 мг, 15%). ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,17 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=9,5, 0,9 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,79 (с, 1H), 4,51 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=10,4, 4,4 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 3,98 (ддд, J=13,1, 8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,88-3,81 (м, 1H).

Пример 31: (S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

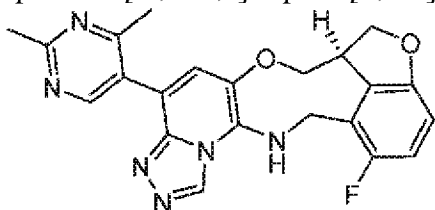
Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Диоксан (1,50 мл) и воду (0,300 мл) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (Пример 16; 0,122 ммоль, 60,0 мг), 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0,147 ммоль, 34,3 мг), Pd(dppf)Cl₂ (0,0122 ммоль, 8,94 мг) и NaHCO₃ (0,366 ммоль, 30,8 мг) под N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Смесь фильтруют через слой диоксида кремния, и фильтровальную лепешку промывают EtOAc (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил (S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-

fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата в виде твердого вещества (60 мг, 95%). ЭР+ [M]⁺: 518,47; ЖХ-МС (B05) t_R=2,10 мин.

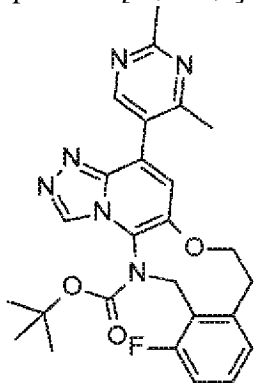
Стадия 3: (S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (15R)-21-фтор-10-(2,4-диметилпиримидил)-13,17-диокса-3,5,7,8-тетразапентацикло[13,6,1,0,4,12,0,5,9,0,18,22]докоза-1(21),4(12),6,8,10,18(22),19-гептаен-3-карбоксилата (0,116 ммоль, 60,0 мг) в HFIP (1,50 мл) нагревают до 100°C в течение 4 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм AmForm/АЦН 35-45%_13 мин) с получением (S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины в виде твердого вещества (11,2 мг, 23%). ¹H ЯМР ДМСО 400 МГц, δ 9,44 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,62 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,04-6,89 (м, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 4,92 (дд, J=15,1, 5,7 Гц, 1H), 4,79 (дд, J=15,1, 6,7 Гц, 1H), 4,54 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,50-4,42 (м, 1H), 4,21 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,88 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). ЭР+ [M+H]⁺: 419,88; ЖХ-МС (A05) t_R=1,91 мин.

Пример 32: 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензо[f][1,4]оксазонин, 3MsOH

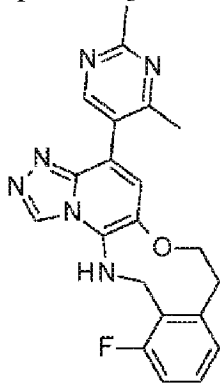
Стадия 1: трет-бутил 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилат



Диоксан (1,33 мл) и воду (0,265 мл) последовательно добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (Пример 16; 50,0 мг, 0,108 ммоль), 2,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (35,4 мг, 0,151 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (11,8 мг, 0,0162 ммоль) и NaHCO₃ (27,2 мг, 0,324 ммоль) под N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение 3 ч. Смесь фильтруют через короткий слой диоксида кремния, промывая ДХМ (3×5 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном

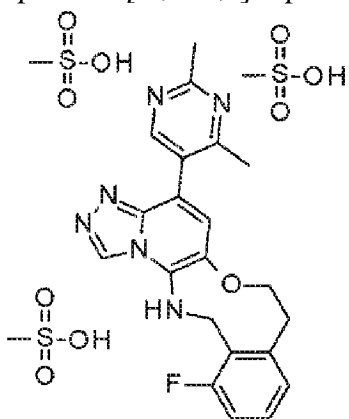
давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата в виде твердого вещества (60,0 мг, 75% чистота, 85%), который применяют как таковой на следующей стадии. ЭР+ $[M+H]^+$: 491,21; ВЭЖХ t_R =2,25 мин.

Стадия 2: 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-14(7H)-карбоксилата (45,0 мг, 0,0917 ммоль) в HFIP (3,00 мл) нагревают до 100°C в течение 4 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм AmBicarb/АЦН 25-45%) с получением 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонины в виде твердого вещества (14,7 мг, 41%). ЭР+ $[M+H]^+$: 391,2; ВЭЖХ t_R =2,08 мин.

Стадия 3: 4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин, 3MsOH

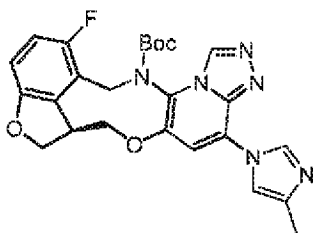


4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонины (14,7 мг, 0,0377 ммоль) растворяют в MeOH (4,00 мл). Добавляют MsOH (7,34 мкл, 0,113 ммоль), и смесь перемешивают в течение 2 ч при кт. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (20,6 мг, 81%). 1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,54 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,24 (тд, J=8,0, 5,9 Гц,

1H), 7,06 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,03-6,98 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,70 (с, 9H), 2,51 (с, 3H). ЭР+ [M+H]⁺: 391,1; ВЭЖХ t_R=1,15 мин.

Пример 33: (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины гидрохлорид

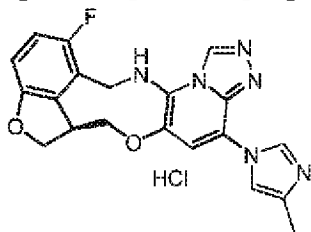
Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



В колбу загружают трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (Пример 16; 0,12 г, 244 мкмоль, 1,00 экв.), 4-метил-1H-имидазол (30,1 мг, 366 мкмоль, 1,5 экв.) и K₃PO₄ (104 мг, 488 мкмоль, 2,00 экв.) при 15°C и продувают N₂. В другую колбу загружают Pd₂(dba)₃ (11,2 мг, 12,2 мкмоль, 0,05 экв.) и дитрет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил) фенил]фосфан (11,7 мг, 24,4 мкмоль, 0,100 экв.), толуол (2 мл) и диоксан (0,4 мл) при 15°C, затем продувают азотом и нагревают при 120°C в течение 0,05 ч. Затем охлаждают до 15°C. Полученную смесь (рег-катализатор) добавляют в первую смесь через шприц. Полученную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/Метанол=10/1) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (40 мг) и (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (15 мг). Их подтверждают ЖХМС, соответственно. трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (0,04 г, 81,22 мкмоль, 33% выход) получают в виде коричневого твердого вещества и применяют непосредственно на следующей стадии. (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин далее очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты) (колонка: Luna C18 100 * 30 5μ; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 10% - 25%, 12 мин) с получением чистого (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (3,20 мг, 7,15

мкмоль, 2% выход, 97,974% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества, которое объединяют с другой партией (де-Вос трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата).

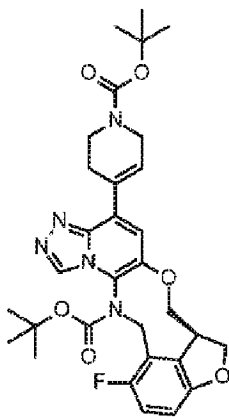
*Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины гидрохлорид*



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (0,030 г, 60,9 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляют ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 222 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь досуха продувают потоком азота. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты) (колонок: Luna C18 100 * 30 5μ; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - АЦН]; В%: 1% - 30%, 12 мин). Фракцию объединяют с партией ((S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины с предыдущей стадии, 3,2 мг в виде формиата) и лиофилизируют вместе. Затем добавляют одну каплю 6 N водного раствора HCl и лиофилизируют снова. (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (11,5 мг, 26,5 мкмоль, 98,8% чистота, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц, δ=ч./млн. 9,82 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,48 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,68, 3,79 Гц, 1H), 5,20 (шд, J=14,79 Гц, 1H), 5,02 (шд, J=14,18 Гц, 1H), 4,80 (шс, 1H), 4,64 (т, J=9,41 Гц, 1H), 4,34 (шдд, J=9,66, 2,81 Гц, 1H), 4,11 (шс, 1H), 4,06-3,93 (м, 1H), 2,49 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 393,2 (M+H).

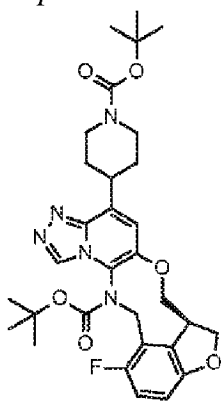
Пример 34: метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата мезилат

*Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Диоксан (2,00 мл) и воду (0,400 мл) добавляют к смеси трет-бутил (R)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (Пример 16; 0,204 ммоль, 100 мг), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (0,305 ммоль, 94,4 мг), Pd(dppf)Cl₂ (0,0204 ммоль, 14,9 мг) и NaHCO₃ (0,611 ммоль, 51,3 мг) под N₂. Смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют через слой диоксида кремния. Фильтровальную лепешку промывают EtOAc (3×5 мл) и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (102 мг, 84%). ЭР+ [M]⁺: 593,48; ЖХ-МС (A05); t_R=2,49 мин.

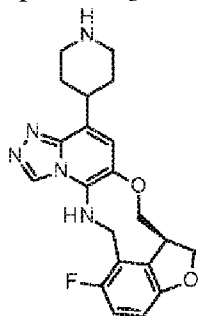
Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Раствор трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (172 мкмоль, 102 мг) в MeOH (10,0 мл) добавляют в колбу, загруженную Pd/C (34,4 мкмоль, 36,6 мг, 10,0%) под атмосферой азота при комнатной температуре. Колбу вакуумируют и продувают газообразным H₂ 3 раза. Смесь перемешивают при кт в течение 20 ч. Смесь фильтруют через Целит, и фильтровальную лепешку промывают MeOH (3×8 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении

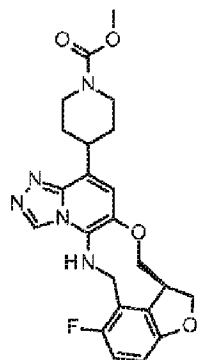
и остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (81,2 мг, 79%). m/z (ЭР+) $[M]^+$: 596,32, ЖХ-МС, (А05) t_R =2,52 мин.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(пиперидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



ТФК (2,73 ммоль, 0,209 мл) добавляют к раствору трет-бутил (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (136 мкмоль, 81,2 мг) в ДХМ (2,00 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8,5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. m/z (ЭР+) $[M]^+$: 395,54; ЖХ-МС (А05), t_R =1,69 мин.

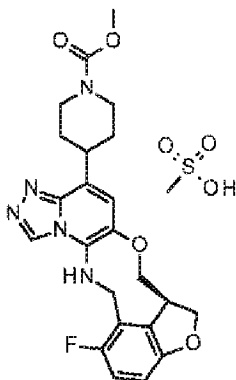
Стадия 5: метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Метилхлорформат (150 мкмоль, 14,2 мг, 11,6 мкл) добавляют по каплям к раствору (S)-12-фтор-4-(пиперидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина (136 мкмоль, 53,9 мг) и триэтиламина (818 мкмоль, 82,8 мг, 114 мкл) в ДХМ (2,00 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают ВЭЖХ (Gemini C18 30×100 мм AmBiCarb/АЦН 36-56%) с получением метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде твердого

вещества (30,5 мг, 49%). ^1H ЯМР ДМСО 500 МГц, δ 9,32 (с, 1H), 7,14 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (дд, $J=10,2$, 8,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, $J=8,6$, 3,8 Гц, 1H), 4,82 (дд, $J=14,9$, 5,9 Гц, 1H), 4,68 (дд, $J=15,0$, 6,9 Гц, 1H), 4,51 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=9,6$, 3,3 Гц, 1H), 4,15-4,03 (м, 2H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,78 (т, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,22-3,09 (м, 1H), 2,91 (шс, 2H), 1,89 (т, $J=13,7$ Гц, 2H), 1,76-1,60 (м, 2H). m/z (ЭР+) $[\text{M}]^+$: 453,25; ЖХ-МС (A05); $t_R=2,17$ мин.

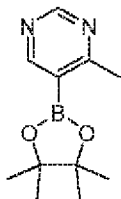
Стадия 6: метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат мезилат



MeSO_3H (0,0529 ммоль, 3,44 мкл) добавляют к перемешиваемой суспензии метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,0529 ммоль, 24,0 мг) в MeCN (1,00 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (26,3 мг, 90%). ^1H ЯМР ДМСО 500 МГц, δ 9,59 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,96 (дд, $J=10,2$, 8,8 Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,6$, 3,8 Гц, 1H), 4,89 (дд, $J=14,9$, 5,3 Гц, 1H), 4,75 (дд, $J=14,9$, 6,8 Гц, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,54 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,23 (дд, $J=9,7$, 3,5 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,01 (ддд, $J=13,6$, 8,5, 3,9 Гц, 1H), 3,82 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,08 (тт, $J=12,0$, 3,2 Гц, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,81 (т, $J=13,4$ Гц, 2H), 1,76-1,50 (м, 2H). m/z (ЭР+) $[\text{M}-\text{MsOH}]^+$: 453,52; ЖХ-МС (A05) $t_R=2,04$ мин.

Пример 35: (S)-12-фтор-4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

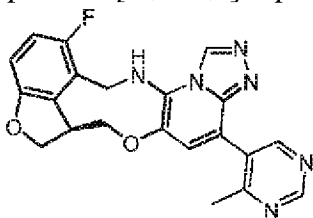
Стадия 1: 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиримидин



К раствору 5-бром-4-метилпиримидина (700 мг, 4,05 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,34 г, 5,26 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (10 мл) добавляют KOAc (794 мг, 8,09 ммоль, 2,00 экв.)

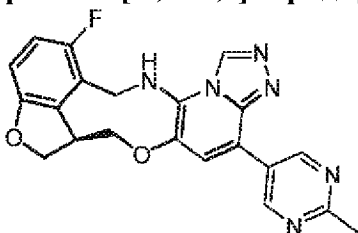
Pd(dppf)Cl_2 (296 мг, 405 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивают при 80°C под азотом в течение 12 ч. ЖХМС показала завершение реакции, исходный материал был потерблен, желаемый целевой МС был определен. Смесь концентрируют, затем растворяют в EtOAc (15 мл), фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат = 1/0 до 0/1 и затем Этилацетат/MeOH = 1/0 до 0/1). 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (0,800 г, 3,64 ммоль, 89% выход) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 9,08 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,36 (с, 12H).

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К раствору 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (56,3 мг, 256 мкмоль, 2,00 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (50,0 мг, 128 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл), воде (0,5 мл) добавляют NaHCO_3 (53,7 мг, 639 мкмоль, 24,9 мкл, 5,00 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (9,35 мг, 12,8 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивают при 80°C в течение 6 ч. ЖХМС показала завершение реакции, исходный материал был потерблен, желаемая целевая масса определена. Смесь концентрируют при пониженном давлении, растворяют в этилацетате (20 мл), затем фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Luna C18 100*30 5ц; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-АЦН]; В%: 20%-50%, 12 мин). (S)-12-фтор-4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (19,8 мг, 48,2 мкмоль, 37% выход, 98,5% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР DMSO-d_6 400 МГц, δ =ч./млн. 9,46 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 6,98 (шт, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,71 (шдд, $J=8,4, 3,5$ Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,54 (шд, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,52-4,45 (м, 1H), 4,22 (шдд, $J=9,4, 3,4$ Гц, 1H), 4,05 (шд, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,41 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,1 (M+H).

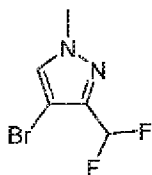
Пример 36: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К перемешиваемому раствору 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (45,0 мг, 205 мкмоль, 2,00 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (40,0 мг, 102 мкмоль, 1,00 экв.) и NaHCO_3 (43,0 мг, 511 мкмоль, 19,9 мкл, 5,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (0,60 мл) добавляют Pd(dppf)Cl_2 (7,48 мг, 10,2 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают нейтральной *prep*-ВЭЖХ. (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (8,20 мг, 19,5 мкмоль, 19% выход, 96,0% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц, δ =ч./млн. 9,48 (с, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,73 (шс, 1H), 6,96 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1H), 4,97-4,87 (м, 1H), 4,83 (шс, 1H), 4,54 (шт, $J=9,2$ Гц, 2H), 4,23 (дд, $J=9,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,03 (шд, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 2,66 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,1 ($M+H$).

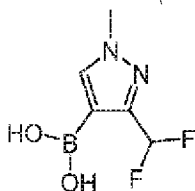
Пример 37: (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 4-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол



Реакционную смесь получают в виде двух отдельных партий. К раствору 4-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (450 мг, 2,38 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляют DAST (2,30 г, 14,3 ммоль, 1,89 мл, 6 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивают при 20°C в течение 5 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает полное превращение. Партии объединяют, водн. NaHCO_3 (5%, 6 мл) добавляют по каплям в реакционный раствор при охлаждении на ледяной бане для доведения pH до 7-8, затем смесь экстрагируют EtOAc (10 мл * 3), органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-3/1; Петролейный эфир/Этилацетат=3/1, $R_f=0,4$). 4-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол (830 мг, 3,93 ммоль, 82% выход) получают в виде светло-коричневого масла.

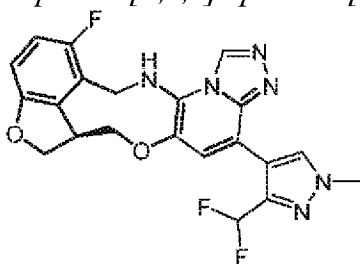
Стадия 2: (3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновая кислота



К раствору 4-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразола (400 мг, 1,90 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 910 мкл, 1,2 экв.) при -78°C, смесь

перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч, затем триизопропилборат (1,07 г, 5,69 ммоль, 1,31 мл, 3,00 экв.) добавляют к смеси при -78°C , смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показывает, что 4-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Воду (10 мл) добавляют к смеси, затем смесь концентрируют. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колодка: Xbridge 150*30 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФК) - АЦН]; В%: 1% - 20%, 10 мин). (3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (110 мг, 625 мкмоль, 32% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

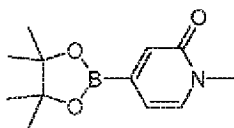


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (60,0 мг, 153,4 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1 мл), вода (0,1 мл) добавляют (3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (67,5 мг, 383 мкмоль, 2,5 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11,2 мг, 15,3 мкмоль, 0,100 экв.) и NaHCO_3 (64,4 мг, 767 мкмоль, 29,8 мкл, 5,00 экв.) при 20°C , смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N_2 . ЖХ-МС показывает, что (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин был полностью потреблен, и определяет желаемую массу. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колодка: Luna C18 100*30 5μ; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 35% - 45%, 12 мин). (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (25,0 мг, 56,0 мкмоль, 36% выход, 99,1% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц, $\delta=\text{ч./млн.}$ 9,43 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 7,47 (шт, $J=6,4$ Гц, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 7,24 (т, $J=54,0$ Гц, 1Н), 6,99-6,91 (м, 1Н), 6,69 (дд, $J=8,6$, 3,9 Гц, 1Н), 4,93-4,73 (м, 2Н), 4,57-4,42 (м, 2Н), 4,24 (дд, $J=9,5$, 3,3 Гц, 1Н), 4,04 (шс, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 3,89-3,80 (м, 1Н). ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, $\delta=\text{ч./млн.}$ 8,77 (с, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 7,47 (шт, $J=6,4$ Гц, 1Н), 7,41 (с, 1Н), 6,92-6,82 (м, 1Н), 6,85 (т, $J=54,0$ Гц, 1Н), 6,67 (дд, $J=8,6$, 3,9 Гц, 1Н), 5,13-5,05 (м, 1Н), 4,88-4,80 (м, 1Н), 4,70-4,60 (м, 2Н), 4,30 (дд, $J=9,5$, 3,3 Гц, 1Н), 3,99 (с, 3Н), 3,97-3,80 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 443,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 38: (S)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он и (R)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-

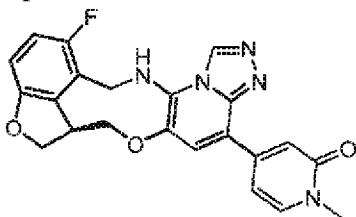
метилпиперидин-2-он

Стадия 1: 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он



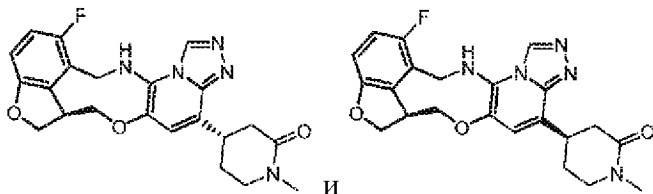
К раствору 4-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (950 мг, 5,05 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (50 мл) добавляют КОАс (1,49 г, 15,2 ммоль, 3,00 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,80 г, 7,07 ммоль, 1,4 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (413 мг, 505 мкмоль, 0,100 экв.). Смесь перемешивают при 110°C в течение 2 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что исходный материал был полностью потреблен и желаемый МС был определен. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Этилацетат:Метанол=0:1-1:0). 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он (650 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц, δ=ч./млн. 7,27-7,21 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,40 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 1,31 (с, 12H).

Стадия 2: (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



К раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-она (397 мг, 1,69 ммоль, 2,2 экв.) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляют NaHCO₃ (193 мг, 2,30 ммоль, 89,5 мкл, 3,00 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (Пример 17; 300 мг, 767 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (56,1 мг, 76,7 мкмоль, 0,100 экв.) под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч. ЖХМС показывает, что исходный материал был полностью потреблен и желаемый МС был определен. Реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают MeOH (20 мл). Фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (280 мг, неочищенный) получают в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР DMSO-d₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,39 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,04-3,90 (м, 2H), 4,04-3,89 (м, 3H), 3,32 (с, 3H).

Стадия 3: (S)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он и (R)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он



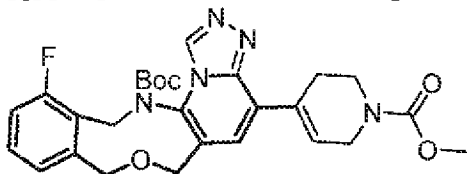
К раствору (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2(1Н)-она (190 мг, 453 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (20 мл) добавляют AcOH (10,5 г, 175 ммоль, 10,0 мл, 386 экв.) и 10% Pd/C (200 мг, 50% чистота при 20°C. Смесь перемешивают при 50°C в течение 5 ч под атмосферой H₂ (15 ф./кв.д.). ЖХМС показывает, что большая часть исходного материала была потреблена, и желаемый МС был определен. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты) с получением 4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-она (120 мг). Диастереомеры разделяют хиральной СЖХ. Условия колонки: Waters Prep 80Q СЖХ; Chiralpak AD, 250*30 мм в.д. 10μ; Подвижная фаза А для CO₂; Подвижная фаза В для MeOH (0,1% NH₃H₂O)-CH₃CN (2:1); Градиент, В%=50%; Скорость потока, 80 г/мин; 40°C; 100 бар.

(S)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он (54,4 мг, 126,6 мкмоль, 27% выход, 98,6% чистота) (R_t=1,71 мин) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,35 (с, 1H), 7,22 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,52 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,44 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,6, 3,1 Гц, 1H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 2H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,60 (д, J=8,3 Гц, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 424,2 (M+H)..

(R)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он (41,6 мг, 93,64 мкмоль, 20% выход, 95,254% чистота) (R_t=2,44 мин) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ET15715-773-P2B2 ДМСО-*d*₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,36 (с, 1H), 7,23 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,84 (дд, J=15,0, 5,7 Гц, 1H), 4,73-4,65 (м, 1H), 4,52 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=9,5, 2,8 Гц, 1H), 3,98 (шс, 1H), 3,85-3,77 (м, 1H), 3,43 (дд, J=10,4, 5,5 Гц, 2H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,60-2,56 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 424,2 (M+H).

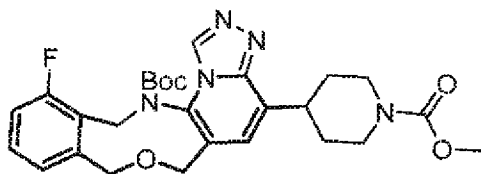
Пример 39: метил 4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата метансульфонил

Стадия 1: трет-бутил 12-фтор-4-(1-(метоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилат



1,4-Диоксан (3,00 мл) и воду (0,600 мл) добавляют к смеси трет-бутил 4-бром-12-фтор-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата (из примера 24; 99,0 мг, 0,214 ммоль), метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридине-1-карбоксилата (68,5 мг, 0,256 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (15,6 мг, 0,0214 ммоль) и NaHCO₃ (53,9 мг, 0,641 ммоль) под азотом. Смесь нагревают до 90°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до 23°C, смесь фильтруют через слой диоксида кремния, затем промывают EtOAc и 10% MeOH в ДХМ. Объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж) элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 12-фтор-4-(1-(метоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (107 мг, 77%). Комплекс ЯМР (ротамеры). m/z (ЭР+), [M+H]⁺: 524,2. ВЭЖХ (A05) t_R=2,37 мин.

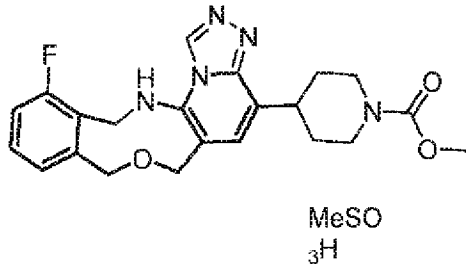
Стадия 2: трет-бутил 12-фтор-4-(1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилат



Раствор трет-бутил 12-фтор-4-(1-(метоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата (102 мг, 156 мкмоль) в MeOH (12,0 мл) добавляют при 23°C в колбу, загруженную 10% Pd/C (65,9 мг, 0,0619 ммоль) под атмосферой азота. Колбу вакуумируют и продувают газообразным H₂ 3 раза. Смесь перемешивают при 23°C в течение 1,5 ч и фильтруют через Целит промывая MeOH. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г) элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением трет-бутил 12-фтор-4-(1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (69,0 мг, 84%).

Комплекс ЯМР (ротамеры). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 526,2. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,33$ мин.

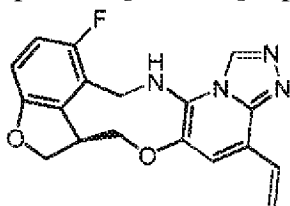
Стадия 3: метил 4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилата мезилат



Раствор трет-бутил 12-фтор-4-(1-(метоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-8,13-дигидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-с]бензо[г][1,5]оксазонин-14(6H)-карбоксилата (69,0 мг, 0,131 ммоль) в HFIP (4,00 мл) нагревают до 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до 23°C, смесь концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают хроматографией на силикагеле (12 г картридж), элюируя ДХМ и MeOH (0-10%) с получением свободного основания указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (48,0 мг; 86%). 1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,39 (с, 1H), 7,29 (тд, $J=7,9$, 5,7 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,26 (д, $J=10,7$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,08-2,92 (м, 2H), 1,99 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 1,70 (квд, $J=12,6$, 4,1 Гц, 2H). Соединение превращают в метансульфонил добавлением $MeSO_3H$ (3,36 мкл, 51,7 ммоль) к раствору свободного основания (22,0 мг, 0,0517 ммоль) в MeCN (2,00 мл). Смесь перемешивают при 23°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (24,0 мг, 89%). 1H ЯМР MeOD 500 МГц, δ 9,74 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,37 (тд, $J=8,0$, 5,7 Гц, 1H), 7,20-7,04 (м, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,31 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,19-3,07 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,93 (д, $J=13,1$ Гц, 2H), 1,74 (квд, $J=12,4$, 4,1 Гц, 2H). m/z (ЭР+), $[M+H]^+$: 426,5. ВЭЖХ (A05) $t_R=2,15$ мин.

Пример 40: (S)-4-этил-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: (S)-12-фтор-4-винил-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

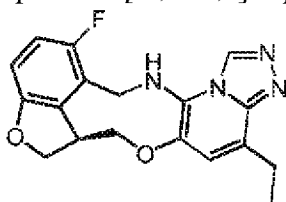


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (100 мг, 255,63 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (78,7 мг, 511 мкмоль,

86,7 мкл, 2,00 экв.) и NaHCO_3 (107 мг, 1,28 ммоль, 49,7 мкл, 5,00 экв.) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляют Pd(dppf)Cl_2 (18,70 мг, 25,56 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C под азотом в течение 2,5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}=20:1$).

(S)-12-фтор-4-винил-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин (100 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

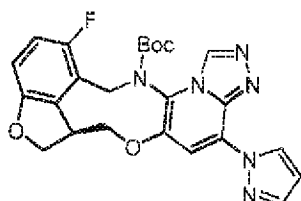
Стадия 2: (S)-4-этил-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин



К раствору (S)-12-фтор-4-винил-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониина (90,0 мг, 266 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (4 мл) добавляют 10% Pd/C (90,0 мг, 50% чистота) при 25°C. Смесь перемешивают при 40°C под H_2 (15 ф./кв.д.) в течение 1 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (колонка: Luna C18 100*30 5ц; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-АЦН]; В%: 10%-50%, 12 мин). (S)-4-этил-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин (11,7 мг, 32,9 мкмоль, 12% выход, 95,6% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 8,68 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,80-6,72 (м, 1H), 6,56 (дд, $J=8,6$, 3,9 Гц, 1H), 4,92 (шдд, $J=14,5$, 7,4 Гц, 1H), 4,70 (шдд, $J=14,5$, 5,7 Гц, 1H), 4,58-4,45 (м, 3H), 4,17 (дд, $J=9,6$, 2,6 Гц, 1H), 3,86-3,71 (м, 2H), 2,97-2,82 (м, 2H), 1,27 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 341,1 ($M+H$).

Пример 41: (S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин

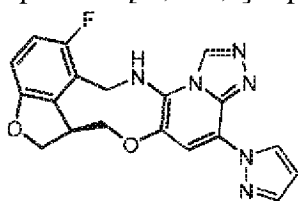
Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат



В колбу загружают трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат (0,120 г, 244 мкмоль, 1,00 экв.), 1Н-пиразол (24,9 мг, 366 мкмоль, 1,5 экв.) и K_3PO_4 (104 мг, 488 мкмоль, 2,00 экв.) при 15°C и продувают N_2 . В другую колбу загружают $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

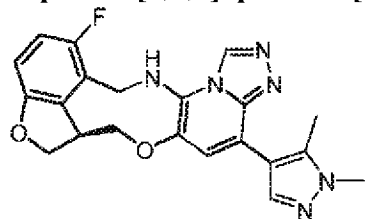
(11,2 мг, 12,2 мкмоль, 0,0500 экв.) и дитрет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (11,7 мг, 24,4 мкмоль, 0,100 экв.), толуол (2,00 мл) и диоксан (0,400 мл) добавляют при 15°C, затем продувают азотом и нагревают при 120°C в течение 0,05 ч, затем охлаждают до 15°C. Полученную смесь (рег-катализатор) добавляют в первую смесь через шприц. Полученную смесь перемешивают при 120°C в течение 10 ч. ЖХ-МС показывает полное превращение. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/1). трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (0,070 г, 146 мкмоль, 59% выход) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (0,0700 г, 146 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2 мл) перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает полное превращение. Реакционную смесь досуха продувают потоком азота. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-12-фтор-4-(1H-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (15,3 мг, 34,9 мкмоль, 23% выход, 96,8% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,52 (с, 1H), 9,05 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50 (шт, J=6,11 Гц, 1H), 6,94 (шт, J=9,54 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,56, 3,67 Гц, 1H), 6,56 (д, J=1,96 Гц, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,82-4,71 (м, 1H), 4,58-4,45 (м, 2H), 4,23 (шдд, J=9,41, 3,06 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): *m/z* 379,1 (M+H).

Пример 42: (S)-4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



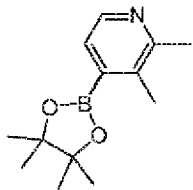
К смеси (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.) и 1,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-

пиразола (85,2 мг, 383 мкмоль, 1,5 экв.) в EtOH (3,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют KOAc (50,2 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.), 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин; дихлорпалладий (18,1 мг, 25,6 мкмоль, 18,1 мкл, 0,100 экв.) одной порцией при 25°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч под N₂. ЖХ-МС не показывает оставшийся

(S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин. Несколько новых пиков показаны на ЖХ-МС и желаемый МС был определен. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5μ; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 10% - 40%, 10 мин). (S)-4-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (13,21 мг, 32,13 мкмоль, 12% выход, 98,9% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,37 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,27 (т, J=6,3 Гц, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 7,01-6,89 (м, 1Н), 6,68 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1Н), 4,92-4,82 (м, 1Н), 4,79-4,69 (м, 1Н), 4,58-4,41 (м, 2Н), 4,21 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1Н), 4,11-3,96 (м, 1Н), 3,92-3,83 (м, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 2,37 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): *m/z* 407,1 (M+H).

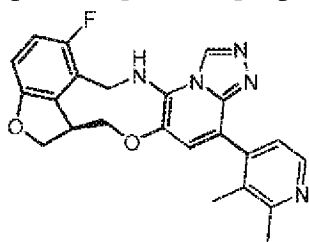
Пример 43: (S)-4-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



К смеси 4-бром-2,3-диметилпиридина (0,81 г, 4,35 ммоль, 1,00 экв.), KOAc (855 мг, 8,71 ммоль, 2,00 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (2,21 г, 8,71 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (20 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (320 мг, 437 мкмоль, 0,100 экв.) одной порцией при 18°C под N₂. Смесь перемешивают при 110°C в течение 15 ч. Смесь выпаривают с получением продукта. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1, Петролейный эфир/Этилацетат=0:1, R_f=0,06). 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (400 мг, 1,72 ммоль, 39% выход) получают в виде белого твердого вещества.

*Стадия 2: (S)-4-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*



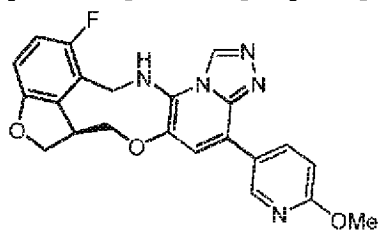
К

смеси

(S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на (50 мг, 127,81 мкмоль, 1,00 экв.), NaHCO_3 (53,7 мг, 639 мкмоль, 24,9 мкл, 5,00 экв.) и 2,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (89,4 мг, 383,4 мкмоль, 3,00 экв.) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,35 мг, 12,8 мкмоль, 0,100 экв.) одной порцией при 15°C под N_2 . Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает, что исходный материал был полностью потреблен. Смесь выпаривают с получением неочищенного продукта. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (нейтральные условия: колонка: Nano-micro Kromasil C18 100*30 мм 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - АЦН]; В%: 35% - 52%, 10 мин). (S)-4-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (25,7 мг, 61,2 мкмоль, 47% выход, 99,4% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР DMSO-d_6 400 МГц, δ =ч./млн. 9,42 (с, 1H), 8,28 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,54 (шт, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,70 (дд, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,84-4,74 (м, 1H), 4,54 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,46 (шд, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=9,5, 3,5$ Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,90-3,80 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,07 (с, 3H). ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц, δ =ч./млн. 9,71 (с, 1H), 8,65 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,99-6,88 (м, 1H), 6,69 (дд, $J=8,7, 3,8$ Гц, 1H), 5,23 (шд, $J=14,8$ Гц, 1H), 5,02 (шд, $J=14,9$ Гц, 1H), 4,78 (шс, 1H), 4,63 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=9,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,10 (шд, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,02-3,92 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 418,2 (M+H).

Пример 44: (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

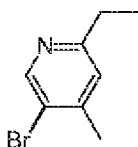


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на (50,0 мг, 128 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (90,1 мг, 383 мкмоль, 3,00 экв.) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляют Na_2CO_3 (27,1 мг, 256 мкмоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (14,77 мг, 12,78 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. ЖХ-МС не показывает оставшийся (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин. Несколько новых пиков показаны на ЖХ-МС и желаемый МС был определен. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 5μ; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - АЦН]; В%: 20% - 50%, 10 мин). (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (19,10 мг, 44,33 мкмоль, 34% выход, 97,4% чистота)

получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц, δ =ч./млн. 9,44 (с, 1H), 8,98 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,48 (дд, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,50 (шт, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 6,68 (дд, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,94-4,84 (м, 1H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,58-4,46 (м, 2H), 4,21 (дд, $J=9,7, 3,3$ Гц, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,94 (шд, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,2 (M+H).

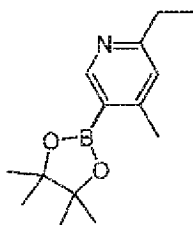
Пример 45: (S)-4-(6-этил-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-бром-2-этил-4-метилпиридин



К перемешиваемому раствору 2,5-дибром-4-метилпиридина (2,00 г, 7,97 ммоль, 1,00 экв.) и ZnEt_2 (1 М, 4,78 мл, 0,6 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (92,1 мг, 79,7 мкмоль, 0,01 экв.) при 0°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Смесь добавляют к насыщенному водному раствору NaHCO_3 (30 мл) и затем смесь экстрагируют EtOAc (20 мл * 3) и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =1/0-5/1). 5-бром-2-этил-4-метилпиридин (720 мг, 3,60 ммоль, 45% выход) получают в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 8,54 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 2,75 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,29 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

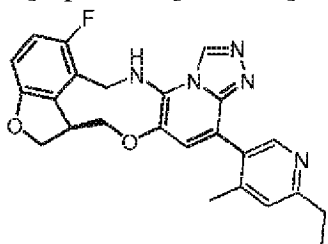
Стадия 2: 2-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-этил-4-метилпиридина (290 мг, 1,45 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,47 г, 5,80 ммоль, 4,00 экв.) и KOAc (285 мг, 2,90 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (15,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{ДХМ}$ (237 мг, 290 мкмоль, 0,20 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч. ЖХМС показывает, что 5-бром-2-этил-4-метилпиридин был потреблен и определяет желаемую массу. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =1/1 до EtOAc/MeOH =1/1). 2-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (200 мг, 809 мкмоль, 55% выход) получают в виде коричневого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц, δ =ч./млн. 8,76 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 2,78 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,27-1,25 (м, 15H).

Стадия 3: (S)-4-(6-этил-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-

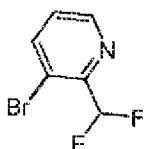
7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К перемешиваемому раствору 2-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (126 мг, 511 мкмоль, 4,00 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (50,0 мг, 128 мкмоль, 1,00 экв.) и NaHCO_3 (53,7 мг, 639 мкмоль, 24,9 мкл, 5,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) и вода (0,80 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (9,35 мг, 12,8 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают нейтральной *преп*-ВЭЖХ. (S)-4-(6-этил-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (21,7 мг, 49,4 мкмоль, 38% выход, 98,1% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц, δ =ч./млн. 9,42 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,49 (шт, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,02-6,92 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,55 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,47 (шд, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,21 (дд, $J=9,4, 3,3$ Гц, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 2,76 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 432,1 ($M+H$).

Пример 46: (S)-4-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

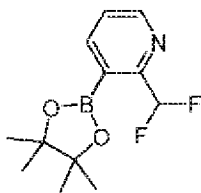
Стадия 1: 3-бром-2-(дифторметил)пиридин



К раствору 3-бромпиколиналидегида (1,00 г, 5,38 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляют DAST (1,73 г, 10,8 ммоль, 1,42 мл, 2,00 экв.) при 0°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает, что 3-бромпиколиналидегид был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь гасят добавлением воды (20 мл) и затем разбавляют EtOAc (20 мл) и экстрагируют EtOAc (20 мл * 3). Объединенные органические слои промывают *насыщ. водн.* NaCl (30 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=1:0 до 0:1; Петролейный эфир:Этилацетат=5:1, $R_f=0,4$). 3-бром-2-(дифторметил)пиридин (480 мг, 2,31 ммоль, 42% выход) получают в виде желтого масла.

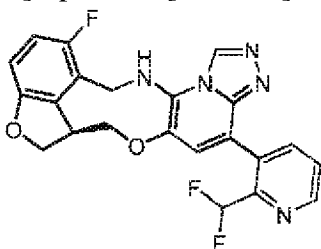
Стадия 2: 2-(дифторметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пиридин



К раствору 3-бром-2-(дифторметил)пиридина (480 мг, 2,31 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (6 мл) добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (762 мг, 3,00 ммоль, 1,3 экв.), KOAc (453 мг, 4,62 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (169 мг, 231 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает присутствие оставшегося исходного материала. К смеси добавляют 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (586,00 мг, 2,31 ммоль, 1,00 экв.), KOAc (452,96 мг, 4,62 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (169 мг, 231 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает завершенное превращение. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=1:1, R_f=0,5). 2-(дифторметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (500 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CDCl₃ 400МГц, δ=ч./млн. 8,78 (шд, J=3,2 Гц, 1H), 8,17 (шд, J=7,6 Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,26 (т, J=53,2 Гц, 1H), 1,37 (с, 12H).

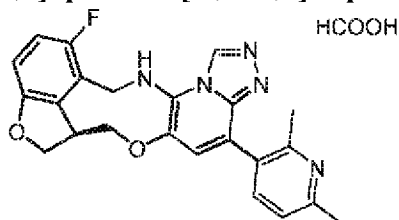
Стадия 3: (S)-4-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К раствору 2-(дифторметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (156 мг, 614 мкмоль, 4,00 экв.) в диоксане (4,5 мл) и вода (0,5 мл) добавляют (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (60,0 мг, 153 мкмоль, 1,00 экв.), NaHCO₃ (64,4 мг, 767 мкмоль, 29,8 мкл, 5,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (11,2 мг, 15,3 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 5 ч. ЖХ-МС показывает, что 2-(дифторметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат сушат под высоким вакуумом. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (нейтральные условия: колонка: Waters Xbridge 150 * 25 5 μ; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - АЦН]; В%: 25% - 35%, 10 мин). (S)-4-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (7,64 мг, 17,2 мкмоль, 11% выход, 98,7% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР DMSO-*d*₆ 400 МГц, δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 8,74 (дд,

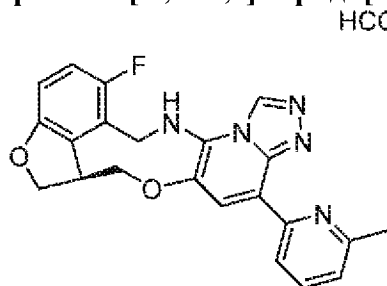
$J=4,6$, 1,3 Гц, 1H), 8,05 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=7,9$, 4,4 Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,98 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J=53,6$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,8$, 4,0 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,58-4,43 (м, 2H), 4,21 (дд, $J=9,5$, 3,5 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,93-3,83 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 440,1 (M+H).

Пример 47: (S)-4-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на форми́ат

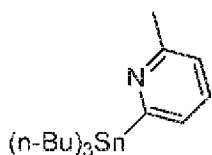


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.) и 2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (89,4 мг, 383 мкмоль, 1,50 экв.) в воде (0,30 мл) и EtOH (2,10 мл) добавляют 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилина дихлорпалладий (18,1 мг, 25,6 мкмоль, 18,1 мкл, 0,100 экв.) и KOAc (50,2 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *pren*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-4-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (4,00 мг, 8,48 мкмоль, 3% выход, 98,3% чистота, форми́ат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц, $\delta=ч./млн.$ 9,33 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,95-6,82 (м, 1H), 6,65 (дд, $J=8,6$, 3,9 Гц, 1H), 5,08 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,59 (шт, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,29 (дд, $J=9,6$, 3,1 Гц, 1H), 4,11-3,97 (м, 1H), 3,95-3,81 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 418,2 (M+H).

Пример 48: (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на форми́ат

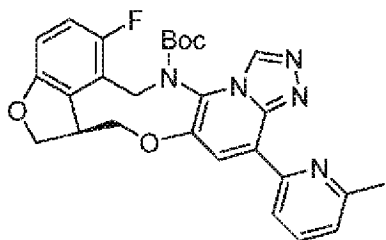


Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору 2-бром-6-метилпиридина (500 мг, 2,91 ммоль, 331 мкл, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5 М, 1,74 мл, 1,5 экв.) при -70°C , смесь перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч, затем трибутил(хлор)станнан (3,78 г, 11,6 ммоль, 3,13 мл, 4,00 экв.) добавляют к смеси при -70°C , затем смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. ТСХ (Петролейный эфир/Этилацетат=5/1 R_f =0,5) и ЖХМС показывает, что исходный материал был полностью потреблен. Остаток выливают в воду (10 мл) и перемешивают в течение 5 мин. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (10 мл * 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). Трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат (1,00 г, 2,62 ммоль, 90% выход) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 7,36 (т, J =7,5 Гц, 1Н), 7,21-7,15 (м, 1Н), 6,96 (д, J =7,7 Гц, 1Н), 2,54 (с, 3Н), 1,70-1,51 (м, 12Н), 1,43-1,22 (м, 6Н), 0,95-0,87 (тд, J =16,9, 7,4 Гц, 9Н).

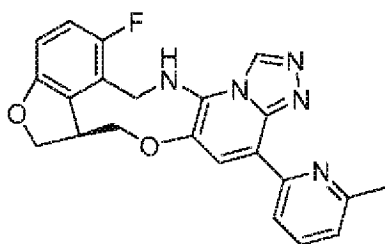
*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл) добавляют трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат (467 мг, 1,22 ммоль, 4,00 экв.), CuI (23,3 мг, 122 мкмоль, 0,4 экв.), LiCl (25,9 мг, 611 мкмоль, 12,5 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (35,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Смесь выпаривают с получением неочищенного продукта. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1:2). (S)-12-Фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин (120 мг, 238 мкмоль, 78% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

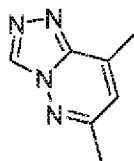
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
НСООН



К смеси трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (110 мг, 218,46 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют ТФК (5,08 г, 44,6 ммоль, 3,30 мл, 204 экв.) одной порцией при 18°C. Смесь перемешивают при 18°C в течение 1,5 ч. Смесь выпаривают с получением неочищенного продукта. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают кислой преп-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты; колонка: Welch Xtimate C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - АЦН]; В%: 10% - 50%, 12 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C, и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (54,7 мг, 120 мкмоль, 54% выход, 98,3% чистота, формиат) получают в виде оранжевого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 12,74 (шс, 1Н), 9,48 (с, 1Н), 8,82 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,82-7,72 (м, 2Н), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,99-6,91 (м, 1Н), 6,68 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1Н), 4,97-4,88 (м, 1Н), 4,86-4,77 (м, 1Н), 4,52 (шт, J=9,4 Гц, 2Н), 4,27 (шдд, J=9,4, 3,1 Гц, 1Н), 4,05 (шс, 1Н), 3,95-3,84 (м, 1Н), 2,54 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,2 (M+H).

Пример 49: (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

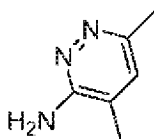
Стадия 1: 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин



К смеси 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (5,95 г, 59,5 ммоль, 6,11 мл, 1,00 экв.) и 1,2,4-триазол-4-амин (5,00 г, 59,5 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (30 мл) добавляют TsOH.воду (56,6 мг, 297 мкмоль, 0,005 экв.) одной порцией при 18°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч. ТСХ (Этилацетат/Метанол=5/1 R_f=0,5) показывает, что исходный материал был полностью потреблен. Смесь выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают перекристаллизацией из EtOH/ТБМЭ (50 мл, об./об.=1/5) с получением чистого продукта. 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин (6,60 г, 44,5 ммоль, 74% выход) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,52 (с, 1Н), 7,11 (с,

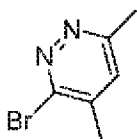
1H), 2,59 (с, 3H), 2,53 (шс, 3H)

Стадия 2: 4,6-диметилпиридазин-3-амин



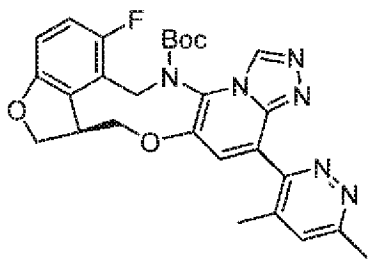
К смеси 6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазина (6,60 г, 44,5 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (60 мл) добавляют 2-бром-1-фенилэтан-1-он (8,87 г, 44,5 ммоль, 1,00 экв.) одной порцией при 18°C. Смесь перемешивают при 85°C в течение 6 ч. Большую часть растворителя удаляют выпариванием и вода (27 мл) добавляют к остатку, затем добавляют NaOH (3,00 г, 75,0 ммоль, 1,68 экв.) одной порцией при 18°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. ЖХМС показывает образование желаемого продукта. Суспензию фильтруют через слой Целита, и фильтровальную лепешку промывают водой (40 мл * 2) при 50°C. Фильтраты охлаждают до 18°C и полученный осадок отфильтровывают. Фильтровальную лепешку промывают 30 мл воды и сушат в вакууме с получением продукта. 4,6-диметилпиридазин-3-амин (2,00 г, 16,2 ммоль, 36% выход) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 6,99 (с, 1H), 5,91 (шс, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

Стадия 3: 3-бром-4,6-диметилпиридазин



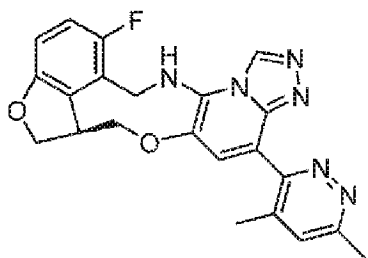
К смеси 4,6-диметилпиридазин-3-амин (1,80 г, 14,6 ммоль, 1,00 экв.) в HBr (26,8 г, 159 ммоль, 18,0 мл, 48% чистота, 10,9 экв.) добавляют NaNO₂ (1,02 г, 14,8 ммоль, 1,01 экв.) в воде (8 мл) одной порцией при 0°C. Затем к смеси добавляют CuBr (2,94 г, 20,5 ммоль, 623 мкл, 1,40 экв.) в HBr (26,8 г, 159 ммоль, 18,0 мл, 48% чистота, 10,9 экв.) одной порцией при 0°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 5 ч. Слой водной фазы подщелачивают водным NaOH (10%) до pH=10. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (10 мл * 2). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (10 мл * 2), сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). Трет-бутил (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (1,20 г, 6,40 ммоль, 43% выход) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 7,57 (с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

*Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 143 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) добавляют 3-бром-4,6-диметилпиридазин (66,7 мг, 356 мкмоль, 1,06 мкл, 2,50 экв.), CuI (10,9 мг, 57,0 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (12,1 мг, 285 мкмоль, 5,84 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (16,5 мг, 14,3 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Смесь выпаривают при пониженном давлении с получением продукта. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=10:1). Трет-бутил (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (50 мг, 96,42 мкмоль, 67% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 5: (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины формиат*
HCOOH

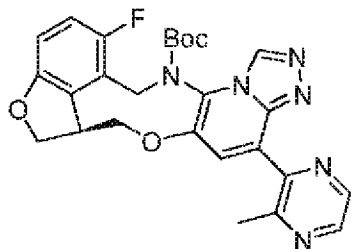


К смеси трет-бутил (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (60,0 мг, 116 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляют ТФК (2,69 г, 23,6 ммоль, 1,75 мл, 204 экв.) одной порцией при 18°C. Смесь перемешивают при 18°C в течение 1,5 ч. ЖХМС показывает, что осталось ~0% трет-бутил (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата. Несколько новых пиков показаны на ЖХМС и ~74% продукта с определенной желаемой массой. Смесь объединяют с другой партией (из 50 мг трет-бутил (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат) и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяют в ДМСО (2 мл) и фильтруют для удаления нерастворенного продукта. Фильтрат очищают кислой преп-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты; колонка: Welch Xtimate C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%

FA) - АЦН]; В%: 1% - 40%, 12 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (19,5 мг, 40,7 мкмоль, 96,96% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,46 (шс, 1Н), 7,67 (шс, 1Н), 7,52 (шс, 1Н), 7,47 (с, 1Н), 6,97 (т, J=9,5 Гц, 1Н), 6,70 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1Н), 4,97-4,88 (м, 1Н), 4,86-4,76 (м, 1Н), 4,59-4,46 (м, 2Н), 4,23 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1Н), 4,06 (шс, 1Н), 3,92-3,80 (м, 1Н), 2,63 (с, 3Н), 2,18 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 419,1 (M+H).

Пример 50: (S)-12-фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

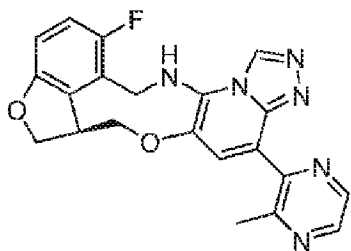
*Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 214 мкмоль, 1,00 экв.), 2-бром-3-метилпиразина (44,4 мг, 257 мкмоль, 1,20 экв.), CuI (16,3 мг, 85,5 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (18,1 мг, 428 мкмоль, 8,76 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (24,7 мг, 21,4 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (4,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 2,5 ч под атмосферой азота. ЖХМС показала завершение реакции и определяет желаемую массу. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир: Этилацетат=0:1). Трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (90,00 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина формиат*

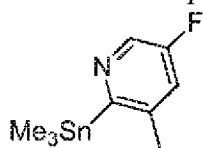
HCOOH



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (90,0 мг, 178 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляют ТФК (770 мг, 6,75 ммоль, 0,500 мл, 37,9 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток объединяют с другой партией (12 мг конечной цели с 96,3% чистотой). Смесь растворяют в ДМСО (3 мл). Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают кислой преп-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-Фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (30,0 мг, 65,7 мкмоль, 36% выход, 98,6% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1H), 8,62-8,45 (м, 2H), 7,69 (шт, J=6,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,04-6,87 (м, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,57-4,40 (м, 2H), 4,20 (дд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 4,03 (шс, 1H), 3,88-3,75 (м, 1H), 2,40 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,1 (M+H).

Пример 51: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

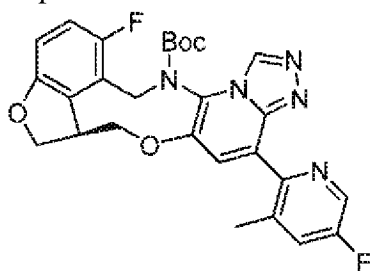
Стадия 1: 5-фтор-3-метил-2-(триметилстаннил)пиридин



2-бром-5-фтор-3-метилпиридин (200 мг, 1,05 ммоль, 1,00 экв.), триметил(триметилстаннил)станнан (690 мг, 2,11 ммоль, 437 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (122 мг, 105 мкмоль, 0,100 экв.) помещают в микроволновую пробирку в диоксане (10 мл) при 18°C под N₂. Герметично закрытую трубку нагревают при 110°C в течение 3 ч под микроволнами. ЖХМС показала завершение реакции. Суспензию фильтруют через слой Целита и фильтровальную лепешку промывают диоксаном (1 мл). 5-Фтор-3-метил-2-(триметилстаннил)пиридин (288 мг, 1,05 ммоль, 99% выход) в диоксане (11 мл) применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

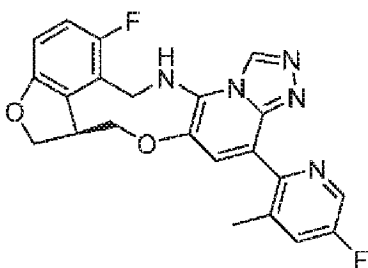
Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-

14(8H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 407,08 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл) добавляют 5-фтор-3-метил-2-(триметилстаннил)пиридин (288 мг, 1,05 ммоль, 2,59 экв.) в диоксане (11 мл), CuI (31,0 мг, 163 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (34,5 мг, 814 мкмоль, 16,7 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°С под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°С в течение 2 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен. Несколько новых пиков показаны на ЖХМС и определена желаемая масса. Смесь выпаривают при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=0:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, 384 мкмоль, 94% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазони́на форми́ат HCOOH

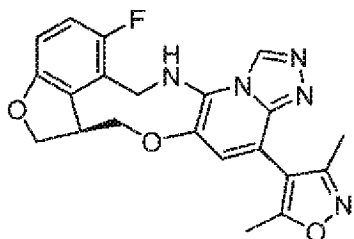


К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 288 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 47,0 экв.) при 20°С. Смесь перемешивают при 20°С в течение 2 ч. ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=0:1) показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяют в MeCN (2

мл) и фильтруют для удаления нерастворенного продукта. Фильтрат выпаривают и очищают кислой преп-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты; колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - АЦН]; В%: 15%-45%, 12 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-Фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин (33,4 мг, 78,7 мкмоль, 27% выход, 99,3% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,43 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=9,6, 2,3 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,96 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,75-6,65 (м, 1H), 4,97-4,85 (м, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 4,59-4,44 (м, 2H), 4,28-4,17 (м, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,89-3,75 (м, 1H), 2,20 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): *m/z* 422,2 (M+H).

Пример 52: Общая методика А. Получение (S)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониина

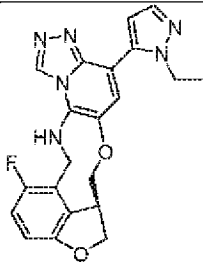
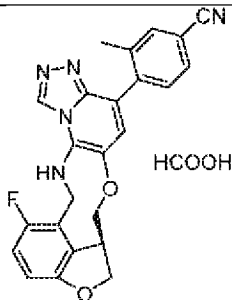


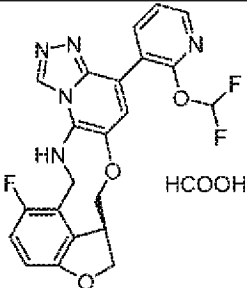
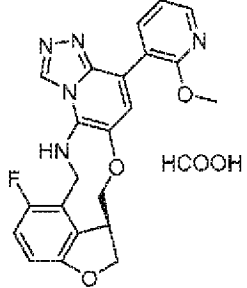
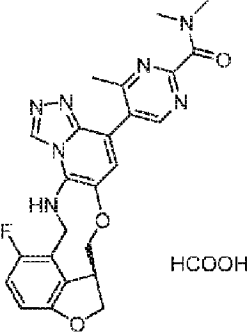
К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониина (80,0 мг, 205 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) и воде (0,200 мл) добавляют 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (57,6 мг, 409 мкмоль, 2,00 экв.), Na₂CO₃ (43,4 мг, 409 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (15,0 мг, 20,4 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Прогресс реакции отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в MeOH (8 мл) и диоксид кремния-тиол (500 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат выпаривают и очищают нейтральной преп-ВЭЖХ (колонка: Nano-micro Kromasil C18 80*25 мм 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - АЦН]; В%: 30% - 50%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и остаток лиофилизируют. (S)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

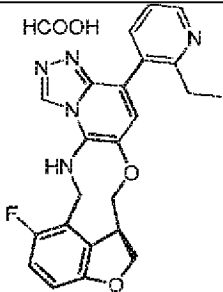
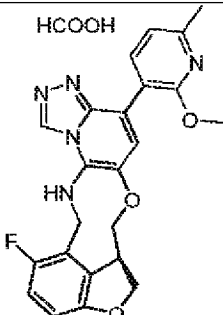
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин (58,0 мг, 140 мкмоль, 68% выход, 98,4% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,41 (с, 1H), 7,52 (шс, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,98 (т, J=9,5 Гц, 1H),

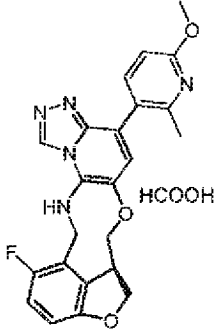
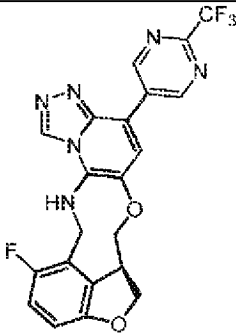
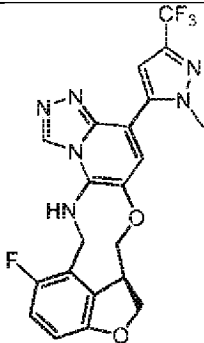
6,71 (дд, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,95-4,87 (м, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 4,45 (шд, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,21 (дд, $J=9,5, 3,5$ Гц, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,92-3,77 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,19 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 408,1 (M+H)

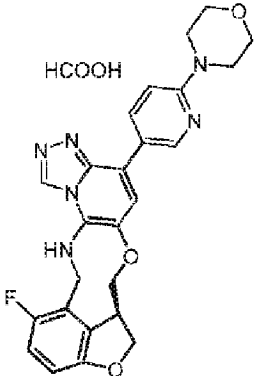
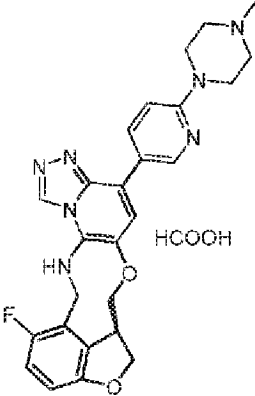
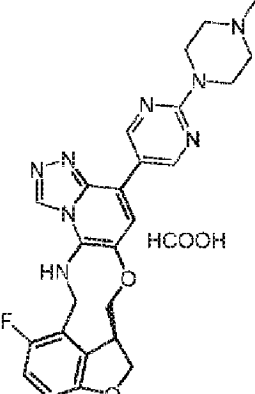
Соединения 49, 58, 72, 77-78, 91, 94, 96, 103, 105-106, 108-109, 111-112, 114-118 и 142 получают согласно общей методике А с применением подходящих исходных материалов, предшественников, промежуточных соединений и реагентов.

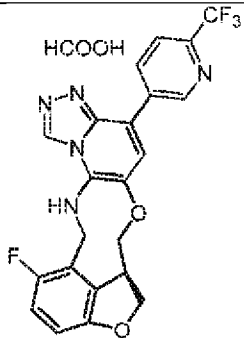
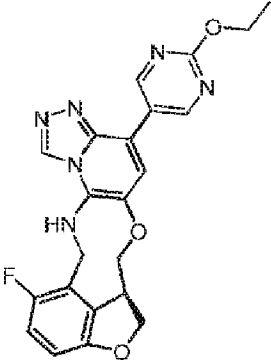
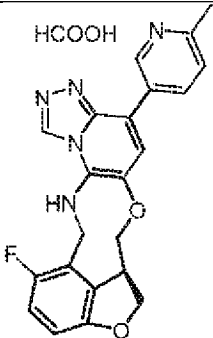
Сое д. №	Наименование соединения	Структура соединения	Спектральные данные
72	(S)-4-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,42 (с, 1H), 7,63 (шт, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,68 (дд, $J=8,7, 3,9$ Гц, 1H), 6,43 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,56-4,41 (м, 2H), 4,19 (дд, $J=9,6, 3,6$ Гц, 1H), 4,08 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,02 (шс, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,1 (M+H).
49	(S)-4-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3-метилбензонитрил		^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,43 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 6,98 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,98-4,87 (м, 1H), 4,84-4,75 (м, 1H), 4,59-4,43 (м, 2H), 4,21 (дд, $J=9,4, 3,5$ Гц, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 2,23 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 428,1 (M+H)

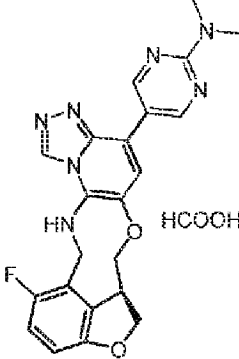
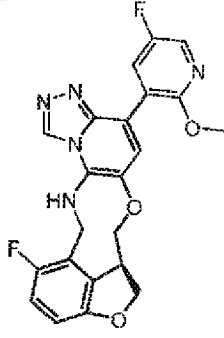
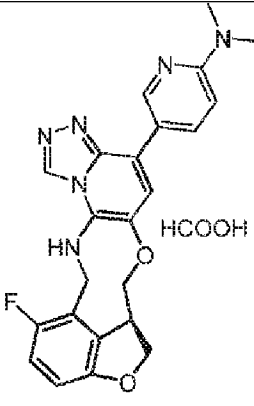
78	(S)-4-(2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ Н ЯМР ДМСО- <i>d</i> ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1Н), 8,40 (дд, <i>J</i> =7,5, 1,5 Гц, 1Н), 8,26 (дд, <i>J</i> =4,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,73 (т, <i>J</i> =72,4 Гц, 1Н), 7,66 (шт, <i>J</i> =6,4 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,40 (дд, <i>J</i> =7,5, 5,0 Гц, 1Н), 6,97 (т, <i>J</i> =9,5 Гц, 1Н), 6,70 (дд, <i>J</i> =3,7, 8,6 Гц, 1Н), 4,97-4,87 (м, 1Н), 4,86-4,77 (м, 1Н), 4,54 (т, <i>J</i> =9,5 Гц, 1Н), 4,46 (шс, 1Н), 4,21 (дд, <i>J</i> =9,5, 3,4 Гц, 1Н), 4,06 (шс, 1Н), 3,92-3,80 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР+): <i>m/z</i> 456,1 (М+Н).
77	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ Н ЯМР CDCl ₃ 400 МГц δ=ч./млн. 8,93 (с, 1Н), 8,32 (шд, <i>J</i> =7,1 Гц, 1Н), 8,15 (шд, <i>J</i> =3,9 Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 6,99 (дд, <i>J</i> =7,0, 5,2 Гц, 1Н), 6,85 (шт, <i>J</i> =9,4 Гц, 1Н), 6,65 (дд, <i>J</i> =8,6, 3,7 Гц, 1Н), 5,36 (шс, 1Н), 5,07 (шдд, <i>J</i> =14,6, 6,4 Гц, 1Н), 4,91-4,77 (м, 1Н), 4,69-4,50 (м, 2Н), 4,18-4,28 (м, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 3,95-3,76 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР+): <i>m/z</i> 420,1 (М+Н).
58	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-N,N,4-триметилпиримидин-2-карбоксамид		¹ Н ЯМР ДМСО- <i>d</i> ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,58 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 7,98 (шс, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 6,99 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1Н), 6,72 (дд, <i>J</i> =8,4, 3,6 Гц, 1Н), 5,03-4,91 (м, 1Н), 4,83 (шд, <i>J</i> =8,4 Гц, 1Н), 4,62-4,51 (м,

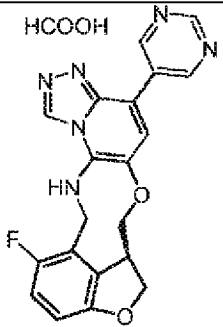
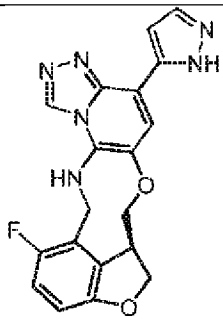
			2H), 4,23 (шд, J=6,4 Гц, 1H), 4,06 (шс, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,44 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 476,2 (M+H).
96	(S)-4-(2-этилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,41 (с, 1H), 8,53 (дд, J=4,9, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,00-6,90 (м, 1H), 6,73-6,64 (м, 1H), 4,95-4,84 (м, 1H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,57-4,42 (м, 2H), 4,25-4,16 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 2,60 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,06 (т, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 418,0 (M+H).
105	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (шт, J=6,2 Гц, 1H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,69 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,58-4,42 (м, 2H), 4,22 (дд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85-3,78 (м, 1H), 2,45 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 434,1 (M+H).

106	(S)-12-фтор-4-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 8,88 (с, 1H), 7,60 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,87 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,7, 3,9$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,16-5,03 (м, 2H), 4,83 (шд, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,58 (дд, $J=9,9, 4,2$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=9,7, 3,3$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,87-3,77 (м, 1H), 2,38 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 434,2 (M+H)
114	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц δ =ч./млн. 9,86 (с, 2H), 9,45 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,95 (шс, 1H), 7,03-6,89 (м, 1H), 6,78-6,65 (м, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,53 (шт, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 459,2 (M+H).
115	(S)-12-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц δ =ч./млн. 9,47 (с, 1H), 7,81 (шт, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,58-4,44 (м, 2H), 4,21 (дд, $J=9,6, 3,5$ Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,91-3,84 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 461,2 (M+H).

116	(S)-12-фтор-4-(6-морфолинопиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-Ь]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ Н ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ =ч./млн. 9,41 (с, 1Н), 8,96 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,36 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,41 (шт, J=6,5 Гц, 1Н), 6,97-6,89 (м, 2Н), 6,67 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1Н), 4,92-4,82 (м, 1Н), 4,80-4,68 (м, 1Н), 4,56-4,46 (м, 2Н), 4,21 (дд, J=9,5, 3,2 Гц, 1Н), 4,07-3,86 (м, 2Н), 3,76-3,67 (м, 4Н), 3,53-3,46 (м, 4Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 475,2 (М+Н).
117	(S)-12-фтор-4-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-Ь]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ Н ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ =ч./млн. 9,41 (с, 1Н), 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,37-8,30 (м, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,44-7,33 (м, 1Н), 7,00-6,85 (м, 2Н), 6,71-6,63 (м, 1Н), 4,92-4,83 (м, 1Н), 4,81-4,71 (м, 1Н), 4,57-4,46 (м, 2Н), 4,25-4,17 (м, 1Н), 4,09-3,99 (м, 1Н), 3,96-3,86 (м, 1Н), 3,57-3,52 (м, 4Н), 2,43 (шт, J=4,9 Гц, 4Н), 2,24 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 488,2 (М+Н).
118	(S)-12-фтор-4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-Ь]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ Н ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ =ч./млн. 9,42 (с, 1Н), 9,13 (с, 2Н), 8,15 (с, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,48 (шт, J=6,4 Гц, 1Н), 6,99-6,90 (м, 1Н), 6,73-6,63 (м, 1Н), 4,91-4,83 (м, 1Н), 4,80-4,71 (м, 1Н), 4,56-4,42 (м, 2Н), 4,25-4,16 (м, 1Н), 4,08-3,97 (м, 1Н), 3,95-3,86 (м, 1Н), 3,82-3,75 (м,

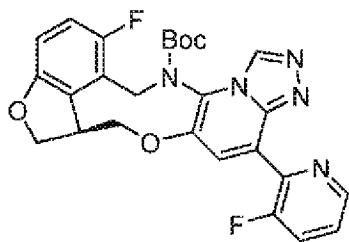
			4H), 2,42-2,37 (м, 4H), 2,23 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 489,2 (M+H).
112	(S)-12-фтор-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-Ь]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,56 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,97 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 6,97 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,55 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=9,7, 3,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 458,1 (M+H).
109	(S)-4-(2-этоксипиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-Ь]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 9,35 (с, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,60 (шс, 1H), 6,98-6,89 (м, 1H), 6,72-6,63 (м, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,60-4,48 (м, 2H), 4,40 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,26-4,17 (м, 1H), 4,08-3,86 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 435,1 (M+H).
94	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-Ь]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,46 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,33 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=10,0, 8,9 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 4,95-4,85 (м, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,58-4,49 (м, 2H), 4,24-

			4,18 (м, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 2,52 (шс, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,1 (M+H).
108	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N,N-диметилпиримидин-2-амин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (с, 1H), 9,12 (с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,44 (штг, J=6,5 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,67 (дд, J=8,5, 3,9 Гц, 1H), 4,92-4,83 (м, 1H), 4,81-4,72 (м, 1H), 4,57-4,45 (м, 2H), 4,21 (дд, J=9,8, 3,2 Гц, 1H), 4,09-3,97 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,17 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 434,1 (M+H).
111	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1H), 8,53-8,40 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72-7,60 (м, 1H), 7,01-6,91 (м, 1H), 6,74-6,65 (м, 1H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,58-4,42 (м, 2H), 4,27-4,16 (м, 1H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87-3,78 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 438,1 (M+H).
103	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N,N-диметилпиримидин-2-амин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,38 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (т, J=6,4 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,70 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,65 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,55-4,43 (м,

			2H), 4,19 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 4,07-3,95 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,05 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 433,1 (M+H).
91	(S)-12-фтор-4-(пиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,61 (с, 2H), 9,51 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,97 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 5,02-4,88 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,55 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=9,6, 3,0 Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 2,88-2,64 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 391,1 (M+H).
142	(S)-12-фтор-4-(1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ЕТ20970-391-Р1С12 ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,39 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,67 (шс, 1H), 7,32 (шс, 1H), 7,20 (шс, 1H), 6,92 (дд, J=10,4, 8,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,8, 4,0 Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,59-4,48 (м, 2H), 4,23 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 379,1 (M+H).

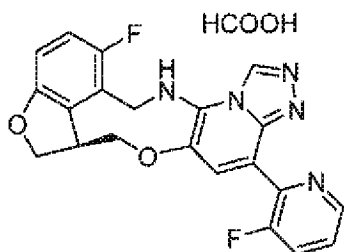
Пример 53: (S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 214 мкмоль, 1,00 экв.) и 3-фтор-2-йодпиридин (62,0 мг, 278 мкмоль, 1,30 экв.) в диоксане (6 мл) добавляют LiCl (18,1 мг, 428 мкмоль, 8,76 мкл, 2,00 экв.), CuI (16,3 мг, 85,5 мкмоль, 0,400 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (24,7 мг, 21,4 мкмоль, 0,100 экв.) под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, полученное твердое вещество промывают MeOH (20 мл) и сушат при пониженном давлении с получением 82 мг продукта. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=10:1) с получением дополнительный 10 мг продукта, который объединяют с первой партией. трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (92,0 мг, 181 мкмоль, 84% выход) получают в виде желтого масла.

*Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины формиат*

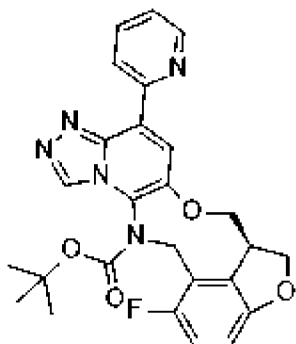


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (92,0 мг, 181 мкмоль, 1,00 экв.) и HFIP (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-Фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (23,0 мг, 50,3 мкмоль, 27% выход, 99,2% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 8,49 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,85-7,70 (м, 2H), 7,56-7,45 (м, 2H), 6,93 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,5, 3,2 Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,79 (шс, 1H), 4,57-4,37 (м, 2H), 4,25-4,15 (м, 1H), 4,01 (шс, 1H), 3,88-3,75 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР⁺): m/z 408,1 (M+H).

Пример 54: (S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

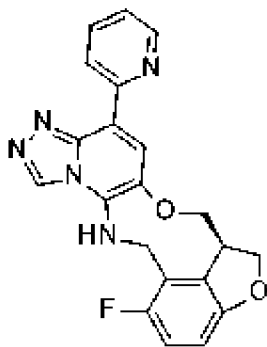
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина мезилат

Стадия 1: трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Трибутил(2-пиридил)станнан (56,2 мг, 0,153 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 50,0 мг, 0,102 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (35,3 мг, 0,0306 ммоль) в толуоле (1,00 мл) под азотом. Смесь перемешивают при 115°C в течение 16 ч и разбавляют насыщ. водн. NaCl (15,0 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (3×15 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (12 г картридж) элюируя EtOAc в гексане (0 -100%) с получением трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде масла (31,3 мг, 63%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,67 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,85 (тд, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,48 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=9,7, 1,2 Гц, 1H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 1,35 (с, 9H). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 490,11. ВЭЖХ tR (A05)=2,44 мин.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



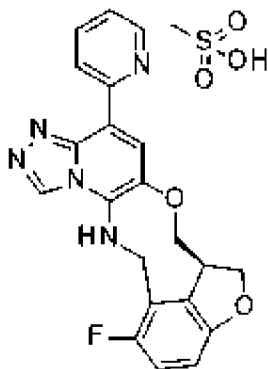
Раствор

трет-бутил

(S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (31,3 мг, 0,0639 ммоль) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 5 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают препаративной ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм AmBicarb/АЦН 35-55%) с получением (S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины в виде твердого вещества (13,0 мг, 52%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,49 (с, 1Н), 9,01 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,31 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,90 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,79 (т, J=6,6 Гц, 1Н), 7,30 (дд, J=7,6, 4,7 Гц, 1Н), 6,95 (т, J=9,8 Гц, 1Н), 6,68 (дд, J=9,7, 3,6 Гц, 1Н), 4,87 (тдд, J=16,6, 11,3, 5,2 Гц, 2Н), 4,54 (дд, J=20,7, 10,4 Гц, 2Н), 4,25 (д, J=11,4 Гц, 1Н), 4,05 (с, 1Н), 3,88 (т, J=10,9 Гц, 1Н). *m/z* (ЭР+) [M+H]⁺: 390,2. ВЭЖХ tR (A05)=2,73 мин.

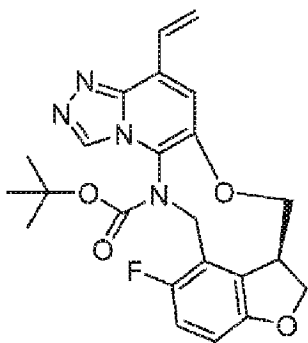
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины мономезилат



Метансульфоновую кислоту (0,00217 мл, 0,0334 ммоль) добавляют к суспензии (S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (13,0 мг, 0,0334 ммоль) в MeCN (2,00 мл). Смесь перемешивают при кт в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (15,2 мг, 94%). ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,67 (с, 1Н), 8,74 (д, J=4,8 Гц, 1Н), 8,66-8,47 (м, 3Н), 8,08 (т, J=7,5 Гц, 1Н), 7,49-7,42 (м, 1Н), 6,99 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 6,73 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 4,98 (дд, J=25,9, 15,4 Гц, 2Н), 4,65 (с, 1Н), 4,56 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 4,25 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 4,11 (с, 1Н), 3,99 (с, 1Н), 2,30 (с, 3Н). *m/z* (ЭР+) [M+H-MsOH]⁺: 393,2, ВЭЖХ tR (B05)=1,33 мин.

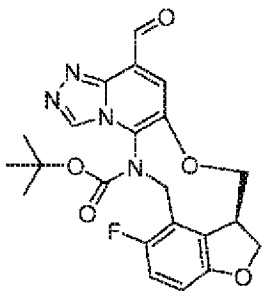
Пример 55: Общая методика Е. Получение (S)-12-фтор-N, N-диметил-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоксамид

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-винил-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Смесь трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 300 мг, 0,611 ммоль), винилтрифторбората калия (164 мг, 1,22 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (44,7 мг, 0,0611 ммоль), и NaHCO₃ (256 мг, 3,05 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (5,00/0,500 мл) деоксигенируют с применением вакуума и повторно заполняют азотом. Проводят два дополнительных цикла деоксигенации. Смесь перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Смесь разбавляют вода (15,0 мл) при комнатной температуре, и водную фазу экстрагируют EtOAc (4×25,0 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн. NaCl (15,0 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-винил-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (0,258 г, 96%). ЭР+ [M]⁺: 438,37; ВЭЖХ tR (A05)=2,27 мин.

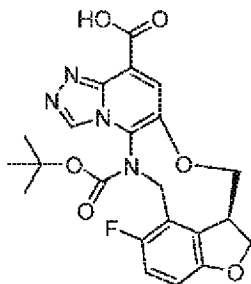
Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-формил-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



NaIO₄ (755 мг, 3,53 ммоль) и 2,6-лутидин (0,137 мл, 1,18 ммоль) последовательно добавляют к перемешиваемому раствору водн. OsO₄ (0,187 мл, 29,4 мкмоль, 4,00%) и трет-бутил (S)-12-фтор-4-винил-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (258 мг, 0,588 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (6,00 мл/2,00 мл) под N₂. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4,5 ч. Добавляют воду (15,0 мл) и EtOAc (20,0 мл). Водную фазу экстрагируют EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн. NaCl (15,0 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж) с EtOAc в гексане (10-90%) с

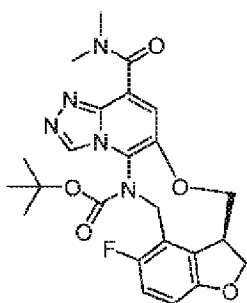
получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-формил-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (159 мг, 61%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,63 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,72-6,47 (м, 2H), 5,34 (шс, 1H), 4,74 (шс, 1H), 4,63 (шс, 1H), 4,48 (дд, $J=9,6$, 7,8 Гц, 1H), 4,27 (дд, $J=9,7$, 1,4 Гц, 1H), 4,01 (т, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 1,36 (с, 9H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441,62; ВЭЖХ t_R (A05)=2,13 мин.

*Стадия 3: (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновая кислота*



2-Метил-2-бутен (0,373 мл, 3,52 ммоль) добавляют к раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-формил-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (155 мг, 0,352 ммоль) в $t\text{BuOH}$ (4,50 мл). Раствор NaClO_2 (95,5 мг, 1,06 ммоль) и NaH_2PO_4 (76,0 мг, 0,633 ммоль) в воде (3,00 мл) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Добавляют воду (10,0 мл), и водную фазу экстрагируют EtOAc ($4 \times 20,0$ мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн. NaCl (8,00 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12 г, картридж) с MeOH в ДХМ (0-30%) с получением (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (128 мг, 80%). m/z (ЭР+) $[\text{M}]^+$: 456,73; ВЭЖХ t_R (A05)=1,98 мин

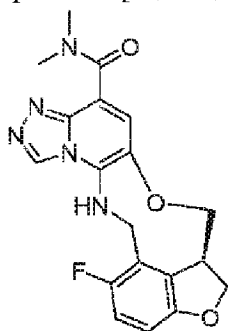
*Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(диметилкарбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



N , N -диизопропилэтиламин (22,9 мкл, 0,131 ммоль) добавляют к раствору (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,0657 ммоль) и диметиламина гидрохлорида (8,04 мг, 0,0986 ммоль) в ДМФ (1,00 мл). Добавляют НАТУ (50,0 мг, 0,131 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживают хроматографией. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Добавляют воду (10,0 мл), и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×20,0 мл). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн. NaCl (8,00 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г, картридж) с MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-4-(диметилкарбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (25,0 мг, 79%). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 484,78; ВЭЖХ tR (A05)=2,05 мин.

Стадия 5: (S)-12-фтор-N, N-диметил-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоксамид



Раствор трет-бутил (S)-4-(диметилкарбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (25,0 мг, 0,0517 ммоль) в HFIP (1,00 мл) нагревают до 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной ВЭЖХ (Gemini C18 30×100 мм AmBicarb/АЦН 25-45%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (4,50 мг, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,30 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,86 (дд, J=10,3, 8,7 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,86 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,57 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,27 (дд, J=9,6, 3,3 Гц, 1H), 3,99 (ддд, J=12,9, 9,8, 4,8 Гц, 1H), 3,92-3,77 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,94 (с, 3H). m/z (ЭР+) [M]⁺: 383,38; ВЭЖХ tR (A05)=1,83 мин.

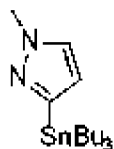
Соединения 38 и 64 получают согласно общей методике Е с применением подходящих исходных материалов, предшественников, промежуточных соединений и реагентов.

Сое д. №	Наименование соединения	Структура	Спектральные данные

64	(S)-12-фтор-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пуган-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоксамид		¹ H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 9,31 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,86 (дд, J=10,3, 8,7 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 5,05 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,86 (м, 2H), 4,56 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,27 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,85 (т, J=11,2 Гц, 2H), 3,56 (шс, 1H), 3,11-2,72 (м, 3H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 2H), 1,79 (шс, 2H) (ротамеры); m/z (ЭР+) [M] ⁺ : 453,35; ЖХ-МС (A05) tR=1,85 мин.
38	(S)-12-фтор-N-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоксамид		¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,42 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,96 (дд, J=10,2, 8,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 4,90 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,80 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,52 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,46 (шс, 1H), 4,35 (шс, 2H), 4,21 (дд, J=9,5, 3,7 Гц, 1H), 4,02 (т, J=10,8 Гц, 1H), 3,80 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,02 (с, 3H) (ротамеры); m/z (ЭР+) [M] ⁺ : 451,21; ЖХ-МС (A05) tR=2,03 мин.

Пример 56: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина мезилат

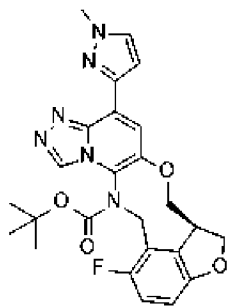
Стадия 1: трибутил-(1-метилпиразол-3-ил)станнан



n-BuLi в ТГФ (0,960 мл, 2,40 ммоль, 2,50 М) добавляют по каплям к раствору 5-

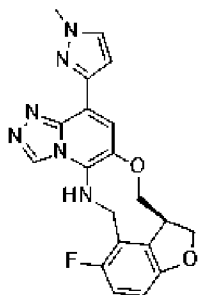
бром-1-метил-1Н-пиразола (0,322 г, 2,00 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) при -78°C . Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Хлорид трибутилолова (0,651 мл, 2,40 ммоль) добавляют по каплям. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Насыщ. NH_4Cl (10 мл) добавляют и водную фазу экстрагируют EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г картридж) элюируя гексаном и EtOAc (0-20%) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (0,142 г, 19%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,42 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 1,60-1,52 (м, 6H), 1,38-1,28 (м, 6H), 1,10-1,04 (м, 6H), 0,88 (т, $J=7,3$ Гц, 9H); m/z (ЭР^+) $[\text{M}]^+$: 371,06 (множественные изотопы Sn), ВЭЖХ t_R (A05)=3,03 мин.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



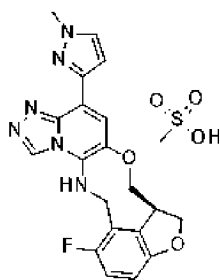
Раствор трибутил-(1-метилпиразол-3-ил)станнана (51,0 мг, 0,137 ммоль) в толуоле (1,50 мл) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 50,0 мг, 0,102 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23,5 мг, 0,0204 ммоль) под азотом. Смесь нагревают при 110°C в течение 20 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-15%) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (37,0 мг, 74%). m/z (ЭР^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493,49; ВЭЖХ t_R (A05)=2,21 мин.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилата (37,0 мг, 75,1 мкмоль) в HFIP (2,00 мл) нагревают при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают ВЭЖХ (Gemini C18 30×100 мм AmBicarb/АЦН 27-47%) с получением продукта со снятой защитой в виде твердого вещества (20,8 мг, 71%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,41 (с, 1H), 7,74 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,44 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,99-6,88 (м, 1H), 6,66 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 4,88 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,76 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,55-4,50 (м, 2H), 4,24 (дд, J=9,6, 3,4 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (т, J=11,5 Гц, 1H). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 392,38; ВЭЖХ tR (A05)=1,97 мин.

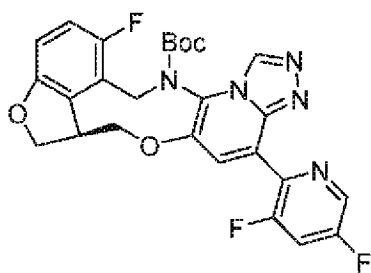
*Стадия 4: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин мезилат*



Метансульфоновую кислоту (1,90 мкл, 29,3 мкмоль) добавляют к суспензии (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин (11,5 мг, 29,3 мкмоль) в MeCN (1,50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (13,5 мг, 94%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,47 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=10,3, 8,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,14 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,94 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,76 (дд, J=9,9, 4,1 Гц, 1H), 4,60 (т, J=9,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1H), 4,09-4,02 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 4,01-3,92 (м, 1H), 2,70 (с, 3H). m/z (ЭР+) [M-MeSO₃H]⁺: 392,1; ВЭЖХ tR (B05)=1,53 мин.

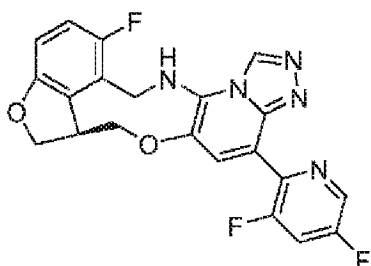
Пример 57: Общая методика В. Получение (S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин

*Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) добавляют 2-бром-3,5-дифторпиридин (55,3 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.), CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.), Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.) и LiCl (24,2 мг, 570 мкмоль). Завершение реакции отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/4). трет-Бутил (S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (140 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

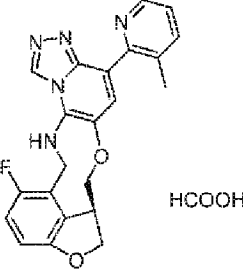
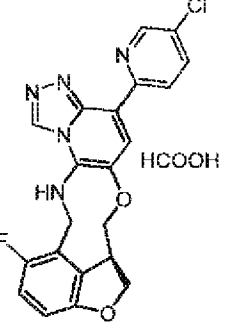
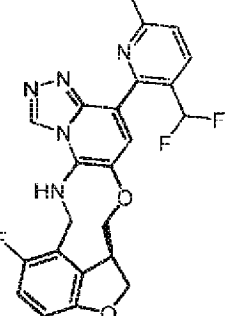
Стадия 2: (S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоновая кислота



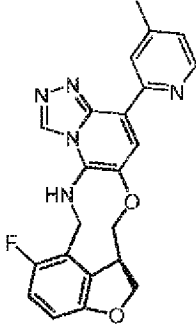
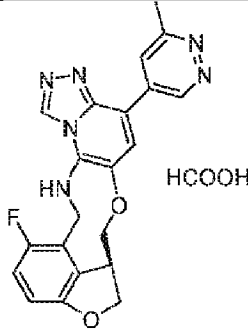
К раствору трет-бутил (S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (120 мг, 228 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляют ТФК (1,5 мл) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживают ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (ФА система). (S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (50 мг, 104,59 мкмоль, 45% выход, 98,607% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР EТ20970-310-Р1С11 ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=с./млн. 9,46 (с, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,08 (шт, J=9,2 Гц, 1Н), 7,75 (шт, J=5,6 Гц, 1Н), 7,54 (с, 1Н), 6,97 (т, J=9,6 Гц, 1Н), 6,70 (дд, J=8,8, 3,6 Гц, 1Н), 4,98-4,88 (м, 1Н), 4,87-4,76 (м, 1Н), 4,60-4,46 (м, 2Н), 4,22 (шдд, J=9,4, 3,2 Гц, 1Н), 4,05 (шс, 1Н), 3,92-3,79 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 426,1 (М+Н).

Соединения 83, 93, 95, 101, 123, 135, 144 и 149 получают согласно общей методике В с применением подходящих исходных материалов, предшественников, промежуточных

соединений и реагентов.

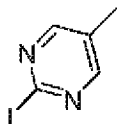
Сое д. №	Наименование соединения	Структура	Спектральные данные
95	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО- <i>d</i> ₆ 400 МГц δ =ч./млн. 9,48 (шс, 1H), 8,49 (шс, 1H), 7,80 (шс, 1H), 7,71 (шс, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (шс, 1H), 7,07-6,91 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,88-4,75 (м, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,24 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,91-3,79 (м, 1H), 2,24 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,1 (M+H).
101	(S)-4-(5-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР CD ₃ OD 400 МГц. δ =ч./млн. 9,50 (шс, 1H), 8,71 (шс, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,17 (шс, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,90 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 5,19 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,97 (шд, J=15,0 Гц, 1H), 4,79 (шд, J=6,2 Гц, 1H), 4,62 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=9,5, 2,9 Гц, 1H), 4,13-3,92 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 424,0 (M+H).
144	(S)-4-(3-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО- <i>d</i> ₆ 400 МГц δ =ч./млн. 9,43 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,67 (шт, J=6,3 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,05 (т, J=52,8 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 4,56-4,46 (м, 2H), 4,22 (дд, J=9,7, 3,5 Гц, 1H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 2,54 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 454,1 (M+H).

83	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметокси)пирidin-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин		^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,40 (шд, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,36 (дд, $J=5,2, 3,2$ Гц, 2H), 7,68 (шт, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 6,96 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,90 (шд, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,81 (шс, 1H), 4,61-4,41 (м, 2H), 4,24-4,15 (м, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,87 (шд, $J=11,5$ Гц, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 474,2 (M+H).
93	(S)-12-фтор-4-(тиазол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин		^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,49 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,75 (шт, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=10,1, 8,8$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,7, 3,9$ Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,59-4,47 (м, 2H), 4,22 (дд, $J=9,6, 3,4$ Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 396,1 (M+H).
135	(S)-4-(1,4-диметил-1H-имидазол-2-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2-b]бензофууро[4,3-fg][1,4]оксазонин		^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 9,54 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,68 (дд, $J=8,7, 3,9$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,96 (шд, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,74 (шд, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,62 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=9,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,06 (шд, $J=2,8$ Гц, 1H), 3,93 (шд, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,2 (M+H).

149	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР CD ₃ OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,86 (шс, 1H), 8,65 (шс, 2H), 8,34 (шс, 1H), 7,61 (шс, 1H), 6,90 (шт, J=9,3 Гц, 1H), 6,71-6,61 (м, 1H), 5,28-5,08 (м, 1H), 5,04-4,96 (м, 1H), 4,81 (шс, 1H), 4,62 (шт, J=7,8 Гц, 1H), 4,32 (шд, J=8,9 Гц, 1H), 4,03 (шс, 2H), 2,67 (с, 3H). VT ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 8,81 (шс, 1H), 8,63 (шс, 1H), 7,02-6,88 (м, 1H), 6,70 (шдд, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 5,07-4,87 (м, 2H), 4,66-4,51 (м, 2H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 4,02 (шд, J=10,8 Гц, 1H), 2,54 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,1 (M+H).
123	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,92 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 1H), 6,99-6,90 (м, 1H), 6,68 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,84 (шс, 1H), 4,53 (шт, J=9,3 Гц, 2H), 4,20 (дд, J=9,3, 3,3 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,99-3,88 (м, 1H), 2,65 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,1 (M+H)

Пример 58: (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

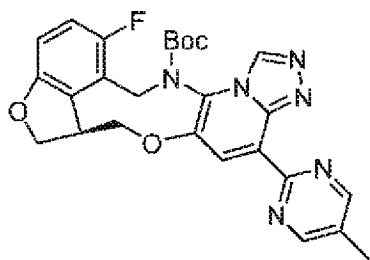
Стадия 1: 2-йод-5-метилпиримидин



Смесь 2-хлор-5-метилпиримидина (1,00 г, 7,78 ммоль, 1,00 экв.) в HI (13,6 г, 50,0 ммоль, 8,00 мл, 47% чистота, 6,42 экв.) перемешивают при 0°C в течение 1 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что остается некоторое количество исходного материала. Смесь перемешивают при 15°C в течение дополнительных 2 ч. Реакционную

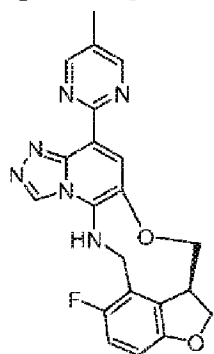
смесь доводят до pH 8-9 добавлением насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагируют EtOAc (50 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток очищают флэш-силикагелем (ПЭ/МТБЭ=1/1) с получением 2-йод-5-метилпиримидина (400 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 214 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (4 мл) добавляют CuI (16,3 мг, 85,5 мкмоль, 0,400 экв.), 2-йод-5-метилпиримидин (56,5 мг, 257 мкмоль, 1,20 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24,7 мг, 21,4 мкмоль, 0,100 экв.) и LiCl (18,1 мг, 428 мкмоль, 8,76 мкл, 2,00 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (55,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на гидрохлорид

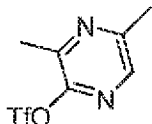


К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (55,0 мг, 109 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляют ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 124 экв.) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%

FA) - АЦН]; В%: 10% - 50%, 12 мин). (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (29,5 мг, 46,1 мкмоль, 42% выход, 99,1% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. Соединение дополнительно очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 15% - 50%, 10 мин). (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (25,0 мг, 56,5 мкмоль, 51% выход, 99,6% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=с./млн. 9,55 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 6,93 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,5, 3,7 Гц, 1H), 5,24 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 5,01 (шд, J=15,6 Гц, 1H), 4,85-4,80 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 4,35 (шд, J=6,8 Гц, 1H), 4,09 (шс, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 2,41 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,2 (M+H).

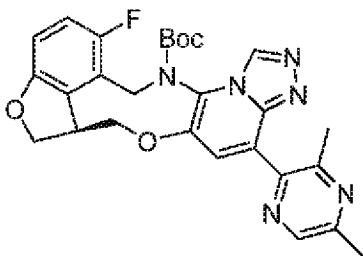
Пример 59: (S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3,5-диметилпиразин-2-ил трифторметансульфонат



К раствору 3,5-диметилпиразин-2-ола (200 мг, 1,61 ммоль, 1,00 экв.) и ТЕА (326 мг, 3,22 ммоль, 448 мкл, 2,00 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляют Tf₂O (682 мг, 2,42 ммоль, 399 мкл, 1,50 экв.) при 0°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и затем при 25°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что 3,5-диметилпиразин-2-ол был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь гасят добавлением ледяной воды (5 мл) и затем разбавляют ДХМ (5 мл) и экстрагируют ДХМ (5 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн. NaCl (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и досуха продувают потоком азота. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=3:1, R_f=0,5). 3,5-диметилпиразин-2-ил трифторметансульфонат (200 мг, 781 мкмоль, 48% выход) получают в виде желтого масла.

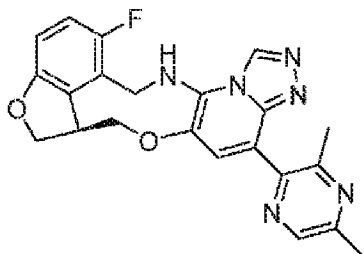
Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-

карбоксилата (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.), 3,5-диметилпиразин-2-ил трифторметансульфоната (110 мг, 428 мкмоль, 1,50 экв.), LiCl (36,3 мг, 855 мкмоль, 17,5 мкл, 3,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (5 мл) дегазируют и продувают азотом в течение 3 раза при 25°C и затем смесь перемешивают при 100°C в течение 17 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает присутствие исходного материала. Смесь перемешивают при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь все еще неполная по данным ЖХ-МС. К смеси добавляют 3,5-диметилпиразин-2-ил трифторметансульфонат (110 мг, 428 мкмоль, 1,500 экв.), LiCl (36,3 мг, 855 мкмоль, 17,5 мкл, 3,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (5 мл) и затем разбавляют EtOAc (5 мл) и экстрагируют EtOAc (5 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщ. водн. NaCl (10 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Этилацетат:Метанол=10:1, R_f=0,5). трет-бутил (S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (130 мг, 251 мкмоль, 87% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины формиат
HCOOH

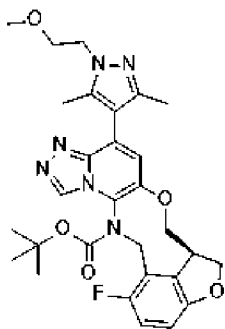


Смесь трет-бутил (S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (120 мг, 231,42 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (5 мл) дегазируют продуванием азотом 3 раза при 25°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты: колонка: Phenomenex Luna C18 200 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - АЦН]; В%: 10% - 40%, 12 мин). (S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (24,5 мг, 52,2 мкмоль, 22% выход, 99,0% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 9,02 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 6,83 (т, J=9,4 Гц, 1Н), 6,64 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1Н), 5,67 (шс, 1Н), 5,06 (шдд, J=14,5, 7,0 Гц, 1Н), 4,84 (шдд, J=14,6, 6,1 Гц, 1Н), 4,65-4,54 (м, 2Н), 4,22 (шд, J=7,8 Гц, 1Н), 3,97-3,86 (м, 2Н), 2,58

(с, 3H), 2,53 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 419,2 (M+H)

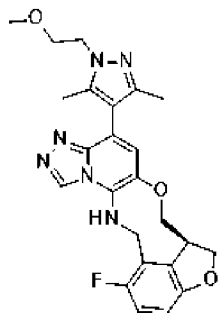
Пример 60: (S)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



$\text{Pd(PPh}_3)_4$ (25,9 мг, 0,0224 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 55,0 мг, 0,112 ммоль), 1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) пиразола (50,2 мг, 0,179 ммоль), и NaHCO_3 (47,0 мг, 0,560 ммоль) в 1,4-диоксане (1,00 мл) и воде (0,200 мл). Нитроген барботируют через смесь в течение 5 минут. Смесь перемешивают при 110°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г картридж) элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (56,0 мг, 87%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (ротамеры, частичная характеристикация) δ 8,66 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,56 (с, 2H), 4,18 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,75 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,36 (с, 9H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,5. ВЭЖХ tR (A05)=2,18 мин.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

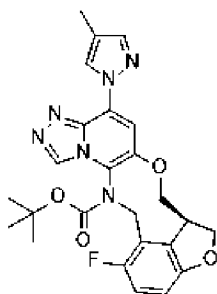


Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (56,0 мг, 99,2 мкмоль) в HFIP (2,00 мл) нагревают при 100°C в

течение 5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения 4 в виде твердого вещества (37,0 мг, 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,93 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,84 (дд, $J=10,1$, 8,8 Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,05 (дд, $J=14,7$, 7,0 Гц, 1H), 4,81 (дд, $J=14,8$, 5,8 Гц, 1H), 4,61 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,53 (дд, $J=10,0$, 4,3 Гц, 1H), 4,22 (дд, $J=9,7$, 3,2 Гц, 1H), 4,17 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,93 (дт, $J=8,3$, 6,2 Гц, 1H), 3,81 (дд, $J=11,9$, 10,1 Гц, 1H), 3,75 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (с, 3H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 466,1. ВЭЖХ t_R (A05)=2,03 мин.

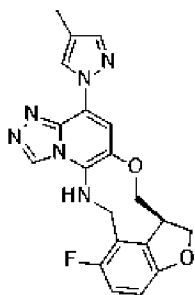
Пример 61: (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



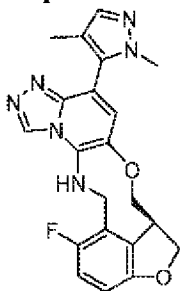
Толуол (2,00 мл) и диоксан (0,400 мл) добавляют к смеси $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,85 мг, 10,2 мкмоль) и ди-трет-бутил-[2,3,4,5-тетраметил-6-(2,4,6-триизопропилфенил) фенил]фосфана (9,79 мг, 20,4 мкмоль) в герметично закрытой пробирке. Азот барботируют через смесь. Смесь нагревают при 120°C в течение 4 мин и добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 100 мг, 204 мкмоль), 4-метил-1H-пиразола (25,3 мкл, 305 мкмоль) и K_3PO_4 (86,4 мг, 407 мкмоль) под N_2 . Смесь перемешивают при 120°C в течение 7 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (40 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат в виде твердого вещества (56,0 мг, 56%). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493,8, ВЭЖХ t_R (A05)=2,39 мин.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (45,0 мг, 91,4 мкмоль) в HFIP (2,00 мл) нагревают при 100°C в течение 5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (24 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (26,0 мг, 73%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,51 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=10,3, 8,7$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,6, 3,8$ Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,52 (т, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,23 (дд, $J=9,6, 3,5$ Гц, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,87 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,13 (с, 3H). m/z (ЭР+) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393,1. ВЭЖХ tR (A05)=2,16 мин.

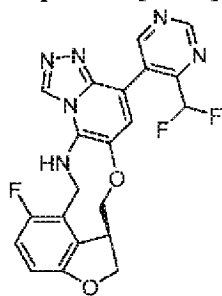
Пример 62: (S)-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на гидрохлорид



К перемешиваемому раствору (S)-4-бром-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́на (120 мг, 307 мкмоль, 1,00 экв.), 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (136 мг, 614 мкмоль, 2,00 экв.) и NaHCO_3 (129 мг, 1,53 ммоль, 5,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) и воде (0,800 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (22,5 мг, 30,7 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что остался (S)-4-бром-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́н, и определяет желаемую массу. Смесь перемешивают при 80°C в течение 6 ч. ЖХМС показывает, что (S)-4-бром-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазони́н остался. К смеси добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,100 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. К смеси добавляют диоксид кремния-тиол (400 мг, модифицированный силикагель для удаления

Pd, Силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,004$, Распределение частиц по размерам 45-75 мкм) при 15°C и перемешивают при 15°C в течение 4 ч. Суспензию отфильтровывают и фильтровальную лепешку промывают MeOH (5 мл * 3). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают кислой преп-ВЭЖХ (HCl условия). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (25,8 мг, 56,8 мкмоль, 18% выход, 97,5% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 10,19 (шс, 1H), 9,17 (шс, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,02 (шт, J=9,4 Гц, 1H), 6,75 (шдд, J=8,5, 3,4 Гц, 1H), 5,09-4,97 (м, 1H), 4,92 (шс, 1H), 4,62-4,49 (м, 2H), 4,27-4,20 (м, 1H), 4,12 (шс, 1H), 3,91 (шс, 1H), 3,65 (с, 3H), 1,90 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,2 (M+H).

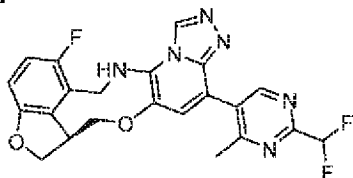
Пример 63: (S)-4-(4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (150 мг, 383 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOH (10,0 мл), воды (2,00 мл) добавляют 4-(дифторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (1,13 г, 4,39 ммоль, 11,5 экв.), Pd(Amphos)₂Cl₂ (27,2 мг, 38,3 мкмоль, 0,100 экв.) и KOAc (75,3 мг, 767 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает полное превращение. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в MeOH (8,00 мл) и диоксид кремния-тиол (600 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,004$, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток очищают нейтральной преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; V%: 20%-50%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (40,0 мг, 87,9 мкмоль, 22% выход, 96,7% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР

ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,48 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 7,79 (шт, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,06 (т, $J=53,2$ Гц, 1H), 7,99 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,7$, 3,8 Гц, 1H), 5,01-4,89 (м, 1H), 4,87-4,72 (м, 1H), 4,61-4,46 (м, 2H), 4,23 (дд, $J=9,6$, 3,5 Гц, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 441,1 (M+H).

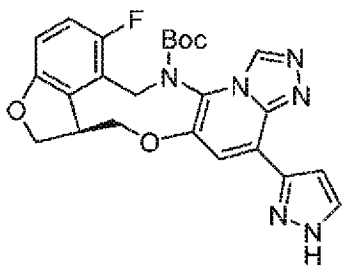
Пример 64: (S)-4-(2-(дифторметил)-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К раствору 2-(дифторметил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (104 мг, 383 мкмоль, 2,50 экв.) в EtOH (4,00 мл) и воды (0,560 мл) добавляют 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (10,9 мг, 15,3 мкмоль, 0,100 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (60,0 мг, 153 мкмоль, 1,00 экв.) и KOAc (45,2 мг, 460 мкмоль, 3,00 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что исходный материал был полностью потреблен и желаемый МС был определен. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (10,0 мл) и диоксид кремния-тиол (100 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,004$, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют и затем очищают нейтральной преп-ВЭЖХ. Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(2-(дифторметил)-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (30,0 мг, 65,4 мкмоль, 42% выход, 99,1% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 8,95 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,68 (дд, $J=8,8$, 4,8 Гц, 1H), 6,67 (т, $J=54,4$ Гц, 1H), 5,37 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J=14,7$, 7,4 Гц, 1H), 4,85 (дд, $J=14,4$, 6,3 Гц, 1H), 4,70-4,57 (м, 2H), 4,26 (дд, $J=9,7$, 3,3 Гц, 1H), 4,01-3,88 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 1H), 2,57 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 455,1 (M+H).

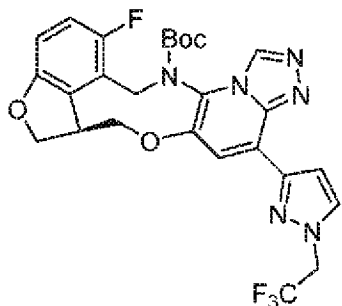
Пример 65: (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



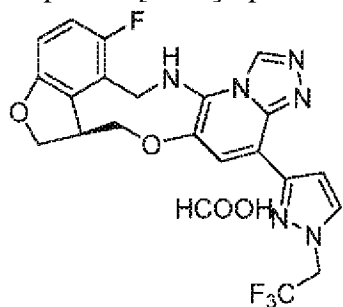
К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (220 мг, 448 мкмоль, 1,00 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (130 мг, 672 мкмоль, 1,50 экв.) и Na₂CO₃ (94,9 мг, 896 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,100 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (32,8 мг, 44,8 мкмоль, 0,100 экв.) под азотом при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C под азотом в течение 10 ч. ЖХМС показывает неполное превращение. К смеси добавляют 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (130 мг, 672 мкмоль, 1,50 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (32,8 мг, 44,8 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C под азотом в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=5:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (280 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



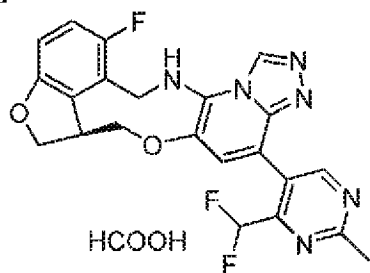
Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (80,0 мг, 167 мкмоль, 1,00 экв.) и Cs₂CO₃ (109 мг, 334 мкмоль, 2,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (58,2 мг, 251 мкмоль, 1,50 экв.) добавляют и смесь перемешивают при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=0:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (65,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (85,0 мг, 152 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляют ТФК (0,500 мл) при 15°C. Смесь перемешивают при 15°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют, и затем очищают кислой преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 20%-45%, 12 мин). (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (22,7 мг, 43,8 мкмоль, 28% выход, 97,7% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,40 (с, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,15-7,10 (м, 1Н), 6,91-6,83 (м, 1Н), 6,67-6,60 (м, 1Н), 5,12-5,01 (м, 3Н), 4,92 (с, 1Н), 4,69 (шдд, J=9,9, 3,7 Гц, 1Н), 4,58 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 4,29 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1Н), 4,07-3,99 (м, 1Н), 3,99-3,90 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 461,1 (М+Н)

Пример 66: (S)-4-(4-(диформетил)-2-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



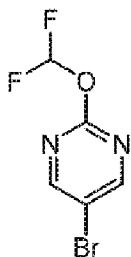
К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOH (5,00 мл) и вода (1,00 мл) добавляют 4-(диформетил)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (690 мг, 2,56 ммоль, 10,0 экв.), KOAc (50,2 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.) и 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилина дихлорпалладий (18,1 мг, 25,6 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют под высоким вакуумом. Остаток растворяют в

MeOH (5,00 мл) и диоксид кремния-тиол (260 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,00400$, распределение частиц по размерам 45,0-75,0 мкм) добавляют при 25°C и перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют и очищают FA преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30,0 мм * 5,00 мкм; подвижная фаза: [вода (0,200% FA)-АЦН]; В%: 20,0%-45,0%, 12,0 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(4-(дифторметил)-2-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (29,6 мг, 58,6 мкмоль, 22% выход, 99,0% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,46 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 7,73 (шт, J=6,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,98 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,98 (т, J=53,0 Гц 1H), 6,71 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,59-4,52 (м, 1H), 4,49 (шд, J=6,1 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=9,6, 3,4 Гц, 1H), 4,10-3,98 (м, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 2,76 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 455,1 (M+H)

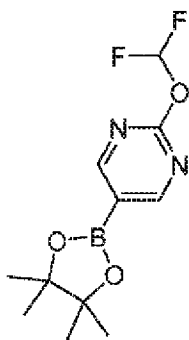
Пример 67: (S)-4-(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидин



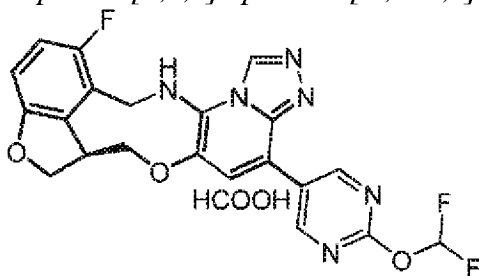
К 5-бромпиримидин-2-олу (5,00 г, 28,6 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-2,2-дифторацетату натрия (8,71 г, 57,2 ммоль, 2,00 экв.), K_2CO_3 (8,29 г, 60,0 ммоль, 2,10 экв.) добавляют ДМФ (33,3 мл) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем смесь перемешивают при 65°C в течение 1,5 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что 5-бромпиримидин-2-ол был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Вода (150 мл) добавляют и смесь экстрагируют EtOAc (150 мл * 4). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидин (191 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 8,78 (с, 2H), 7,52 (т, J=71,6 Гц, 1H)

Стадия 2: 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин



К 5-бром-2-(дифторметокси)пиримидину (190 мг, 844 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолану) (429 мг, 1,69 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (69,0 мг, 84,5 мкмоль, 0,100 экв.), КОАс (166 мг, 1,69 ммоль, 2,00 экв.) добавляют диоксан (3,00 мл) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (200 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

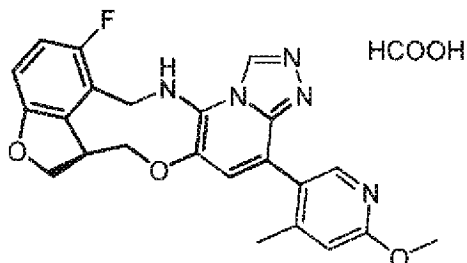
Стадия 3: (S)-4-(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонию (180 мг, 460 мкмоль, 1,00 экв.), 2-(дифторметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидину (200 мг, 736 мкмоль, 1,60 экв.), Na₂CO₃ (97,5 мг, 920 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (33,7 мг, 46,0 мкмоль, 0,100 экв.) добавляют диоксан (3,00 мл) и воду (0,300 мл) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в диоксане (10,0 мл) и диоксид кремния-тиол (500 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают кислотой *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-

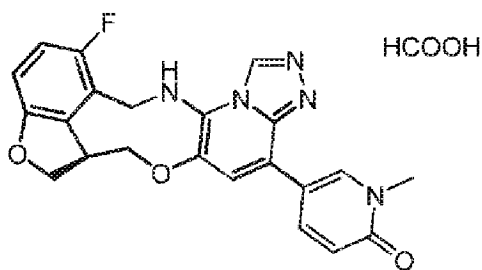
fg][1,4]оксазонин (23,5 мг, 45,2 мкмоль, 9% выход, 96,7% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,49 (с, 2H), 9,46 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (т, $J=71,6$ Гц, 1H), 7,71 (шс, 1H), 6,95 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,74-6,63 (м, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,60-4,48 (м, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 457,1 (M+H).

Пример 68: (S)-12-фтор-4-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



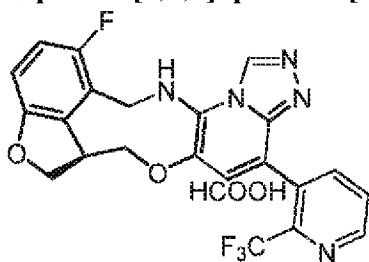
К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (90,0 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и воде (0,500 мл) добавляют (6-метокси-4-метил-3-пиридил)бороновую кислоту (76,8 мг, 460 мкмоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16,8 мг, 23,0 мкмоль, 0,100 экв.) и Na_2CO_3 (48,8 мг, 460 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в MeOH (5,00 мл) и диоксид кремния-тиол (600 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl) ,% $\leq 0,004$, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-АЦН]; В%: 25%-45%, 12 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (65,0 мг, 136 мкмоль, 58% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц. δ =ч./млн. 9,41 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,48 (шт, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,03-6,92 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,75-6,66 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=8,6, 3,8$ Гц, 1H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 4,58-4,40 (м, 2H), 4,22 (дд, $J=9,5, 3,3$ Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,83-3,80 (м, 1H), 2,15 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 434,1 (M+H).

Пример 69: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он



К перемешиваемому раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (120 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.) и Na₂CO₃ (54,2 мг, 512 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (2,50 мл) и воде (0,500 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (18,7 мг, 25,6 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, EtOAc/MeOH=4/1) с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (FA). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он (18,8 мг, 39,6 мкмоль, 15% выход, 98,1% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1Н), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,23 (дд, J=9,6, 2,6 Гц, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,45 (шт, J=6,1 Гц, 1Н), 6,94 (дд, J=10,1, 9,0 Гц, 1Н), 6,68 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1Н), 6,50 (д, J=9,5 Гц, 1Н), 4,92-4,83 (м, 1Н), 4,81-4,72 (м, 1Н), 4,57-4,48 (м, 2Н), 4,22 (дд, J=9,4, 3,1 Гц, 1Н), 4,07-3,98 (м, 1Н), 3,97-3,88 (м, 1Н), 3,53 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,1 (M+H).

Пример 70: (S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

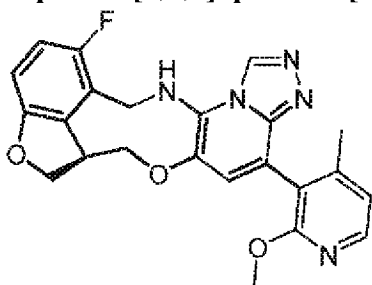


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,60 мл) и воде (0,400 мл) добавляют [2-(трифторметил)-3-пиридил]бороновую кислоту (195 мг, 1,02 ммоль, 4,00 экв.), Na₂CO₃ (67,7 мг, 639 мкмоль, 2,50 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (18,7 мг, 25,6 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин остается, и определен один основной пик с желаемой массой. К смеси добавляют [2-(трифторметил)-3-пиридил]бороновую кислоту (97,6 мг,

511 мкмоль, 2,00 экв.), Na_2CO_3 (67,7 мг, 639 мкмоль, 2,50 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18,7 мг, 25,7 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь (объединенная с другой партией из 50 мг (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины) фильтруют, и фильтрат концентрируют под высоким вакуумом. Остаток растворяют в MeOH (5,00 мл) и диоксид кремния-тиол (540 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,004$, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 25°C и перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-АЦН]; В%: 20,0%-50,0%, 12 мин. Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (24,2 мг, 46,6 мкмоль, 18% выход, 96,9% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц $\delta = \text{ч.}/\text{млн}$. 9,44 (с, 1H), 8,80 (шд, $J = 3,8$ Гц, 1H), 8,09 (шд, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J = 7,8, 4,7$ Гц, 1H), 7,62 (шс, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,97 (т, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J = 8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,99-4,86 (м, 1H), 4,83-4,69 (м, 1H), 4,59-4,40 (м, 2H), 4,21 (шдд, $J = 9,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,02 (шс, 1H), 3,88-3,70 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 458,1 (M+H).

Пример 71: (S)-12-фтор-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

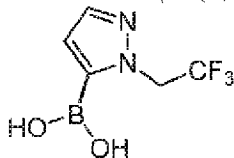


Проводят две параллельных реакции (каждая из 100 мг (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины). К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метокси-4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (127 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.) в воде (0,400 мл), EtOH (4,00 мл) добавляют 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (36,2 мг, 51,1 мкмоль, 0,200 экв.), KOAc (75,3 мг, 767 мкмоль, 3,00 экв.) при 25°C, затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N_2 . Партии объединяют. Полученную смесь концентрируют, остаток растворяют в MeOH (4,0 мл) и диоксид кремния-тиол (40,0 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,004$, распределение частиц по размерам 45-75

мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *prep*-ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 30%-40%, 8 мин). Фракцию затем досуха продувают потоком азота для удаления большей части MeCN и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (25,0 мг, 56,7 мкмоль, 11% выход, 98,3% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,38 (с, 1Н), 8,08-8,04 (м, 1Н), 7,46-7,35 (м, 1Н), 7,17 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,00-6,90 (м, 2Н), 6,73-6,63 (м, 1Н), 4,94-4,85 (м, 1Н), 4,80-4,68 (м, 1Н), 4,57-4,48 (м, 1Н), 4,43 (шдд, J=10,0, 4,1 Гц, 1Н), 4,24-4,15 (м, 1Н), 4,07-3,96 (м, 1Н), 3,72 (шс, 1Н), 3,65 (с, 1,5Н), 3,71 (с, 1,5Н), 2,03 (с, 1,5Н), 1,92 (с, 1,5Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 434,2 (M+H).

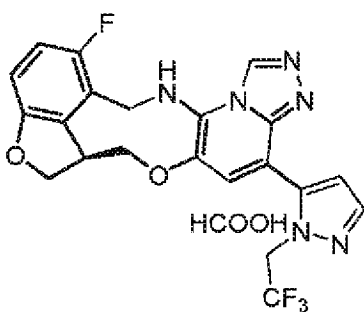
Пример 72: (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: (1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)бороновая кислота



К раствору 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,00 г, 10,3 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (50,0 мл) добавляют Cs₂CO₃ (6,72 г, 20,6 ммоль, 2,00 экв.) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (3,59 г, 15,5 ммоль, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. ЖХ-МС не показывает оставшийся 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол. Несколько новых пиков показаны на ЖХ-МС и определена желательная m/s. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат разбавляют водой (50,0 мл) и экстрагируют ДХМ (40,0 мл * 3). Объединенные органические слои промывают вода (90,0 мл * 4), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (колодка: Welch Xtimate C18 250 * 50 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - АЦН]; В%: 0% - 20%, 20 мин). (1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (200 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла. (1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)бороновую кислоту (900 мг, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 7,93-7,84 (м, 1Н), 6,73-6,61 (м, 1Н), 5,27-5,19 (м, 2Н).

*Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*



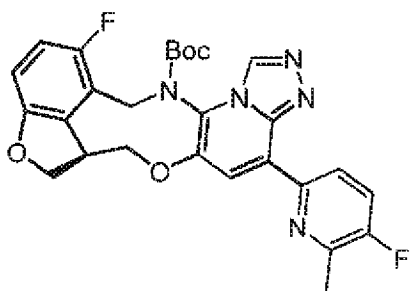
К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина (90,0 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (18,8 мг, 23,0 мкмоль, 0,100 экв.), Na₂CO₃ (73,2 мг, 690 мкмоль, 3,00 экв.), (1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (89,2 мг, 460 мкмоль, 2,00 экв.) и воду (0,500 мл) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (3,00 мл) и диоксид кремния-тиол (50,0 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 35% - 65%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (65,0 мг, 141 мкмоль, 61% выход, 99,7% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,48 (с, 1H), 7,77 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,97 (дд, J=10,0, 8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,6 Гц, 1H), 6,61 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,37-5,24 (м, 2H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,59-4,46 (м, 2H), 4,23 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 461,1 (M+H).

Пример 73: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-фтор-2-метил-6-(триметилстаннил)пиридин

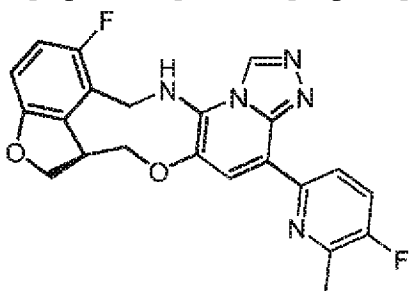
К раствору 6-бром-3-фтор-2-метилпиридина (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20,0 мл) добавляют триметил(триметилстаннил)станнан (3,44 г, 10,5 ммоль, 2,18 мл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (608 мг, 526 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C, смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч под атмосферой азота. Полученный раствор 3-фтор-2-метил-6-(триметилстаннил)пиридина (1,44 г, 5,26 ммоль теоретический выход) в диоксане (20,0 мл) применяют непосредственно на следующей стадии.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору 3-фтор-2-метил-6-(триметилстаннил)пиридина (2,85 ммоль, 7,00 экв. на основе теоретического выхода на предыдущей стадии) в диоксане добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (31,0 мг, 163 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (34,5 мг, 814 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/1). трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, 288 мкмоль, 70% выход) получают в виде желтого масла.

*Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*

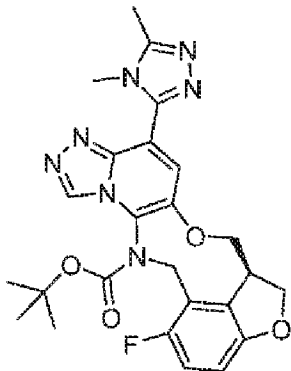


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (140 мг, 268 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (3,00 мл) и ДХМ (6,00 мл) перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (4,00 мл). Раствор очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 20%-50%, 12 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (33,0 мг, 70,3 мкмоль, 26% выход, 99,6% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,42 (шс, 1H), 8,77 (шд, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73 (шс, 1H), 7,65 (т, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,86 (шт, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,58 (дд, $J=8,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,87-4,68 (м, 2H), 4,42 (шт, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,95 (шс, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,44 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,1 ($M+H$).

Пример 74: (S)-4-(4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

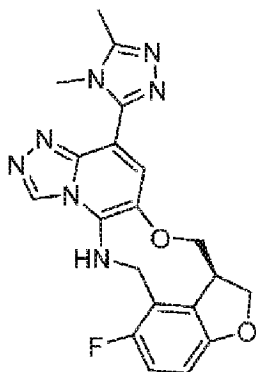
Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (34,3 мг, 0,153 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина йодид (149 мг, 0,305 ммоль) добавляют к раствору 3,4-диметил-1,2,4-триазола (74,1 мг, 0,763 ммоль),

(Пример 16; 150,0 мг, 0,305 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (31,2 мг, 0,305 ммоль) и K_2CO_3 (127 мг, 0,916 ммоль) в толуоле (2,50 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 6 ч. Добавляют воду (0,5 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-4-(4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата в виде твердого вещества (66,0 мг, 30%, 70% чистота). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,19 (ш, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,74-6,62 (м, 1H), 6,59 (дд, $J=8,5, 3,7$ Гц, 1H), 5,35-5,20 (м, 1H), 4,72-4,63 (м, 1H), 4,47 (дд, $J=9,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,18-4,08 (м, 1H), 4,08-4,01 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,56-1,33 (м, 9H). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 508,6; ВЭЖХ tR (A05)=2,01 мин.

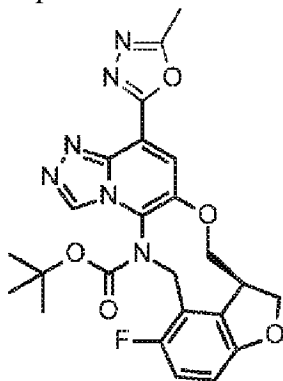
Стадия 2: (S)-4-(4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-4-(4,5-диметил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (66,0 мг, 70% чистый, 91,0 мкмоль) в HFIP (2,50 мл) нагревают при 100°C в течение 15 ч. После выпаривания растворителя при пониженном давлении, остаток очищают ВЭЖХ (Gemini C18 30×100 мм AmBicarb/АЦН 23-43%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (16,3 мг, 44%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,48-9,39 (с, 1H), 7,83 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,02-6,91 (м, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 4,93 (дд, J=15,0, 6,1 Гц, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,54 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,51-4,41 (м, 1H), 4,22 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,91-3,78 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). m/z (ЭР+) [M+H]⁺: 408,6; ВЭЖХ t_R (A05)=1,80 мин.

Пример 75: (S)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

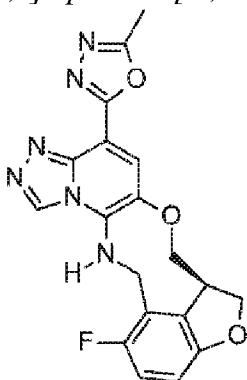
Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Pd(OAc)₂ (36,3 мг, 0,162 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина гидройодид (157 мг, 0,324 ммоль) добавляют к раствору 2-метил-1,3,4-оксадиазола (68,0 мг, 0,809 ммоль) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 16; 159 мг, 0,324 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (33,1 мг, 0,324 ммоль), K₂CO₃ (134 мг, 0,971 ммоль) в толуоле (2,50 мл). Смесь перемешивают при 120°C в течение 6 ч. Добавляют воду (0,5 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (4 г картридж), элюируя MeOH в ДХМ (0-10%) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (99,0 мг, 43%, 70% чистота). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 495,4; (A05) $t_R=2,09$ мин.

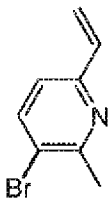
Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (99,0 мг, 70% чистый, 140 мкмоль) в HFIP (2,50 мл) нагревают при 100°C в течение 15 ч. После выпаривания растворителя при пониженном давлении, остаток очищают ВЭЖХ (ВЕН C18 30×150 мм АЦН/AmBis 25-45%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (18,6 мг, 34%). 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,51 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,03-6,90 (м, 1H), 6,70 (дд, $J=8,7, 3,8$ Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,53 (т, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,26-4,15 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,94-3,83 (м, 1H), 2,59 (с, 3H). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$: 395,5; ВЭЖХ t_R (A05)=1,88 мин.

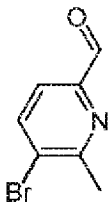
Пример 76: (S)-4-(6-(диформетил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-бром-2-метил-6-винилпиридин



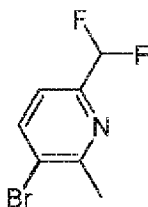
К перемешиваемому раствору 3,6-дибром-2-метилпиридина (8,60 г, 34,3 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (5,28 г, 34,3 ммоль, 1,00 экв.) и Na_2CO_3 (7,27 г, 68,6 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (90,0 мл) и вода (18,0 мл) добавляют $Pd(dppf)Cl_2$ (2,51 г, 3,43 ммоль, 0,100 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ЕtОAc=1/0-1/1). 3-бром-2-метил-6-винилпиридин (5,70 г, 28,8 ммоль, 84% выход) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 5-бром-6-метилпиридинальдегид



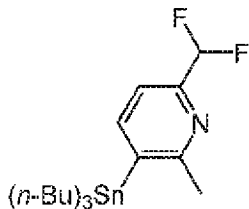
Озон (15 ф./кв.д.) барботируют в раствор 3-бром-2-метил-6-винилпиридина (5,70 г, 28,8 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) при -78°C в течение 0,5 ч. После избытка O_3 продувают O_2 в течение 0,5 ч, к смеси добавляют Me_2S (35,8 г, 576 ммоль, 42,3 мл, 20,0 экв.) при -78°C . Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ЕтОАс=1/0-10/1). 5-бром-6-метилпиридинальдегид (1,60 г, 8,00 ммоль, 27% выход) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,92 (с, 1H), 8,27 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

Стадия 3: 3-бром-6-(дифторметил)-2-метилпиридин



К перемешиваемому раствору 5-бром-6-метилпиридинальдегида (1,60 г, 8,00 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50,0 мл) добавляют DAST (2,84 г, 17,6 ммоль, 2,32 мл, 2,20 экв.) при -78°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Смесь подщелачивают насыщенным водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=7\sim 8$ и затем смесь экстрагируют ЕтОАс (20 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ЕтОАс=1/0-1/1). 3-бром-6-(дифторметил)-2-метилпиридин (1,40 г, 6,31 ммоль, 78% выход) получают в виде бесцветного масла.

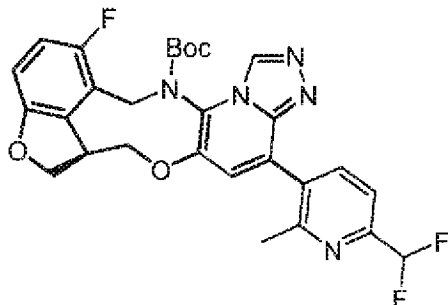
Стадия 4: 6-(дифторметил)-2-метил-3-(трибутилстаннил)пиридин



К раствору 3-бром-6-(дифторметил)-2-метилпиридина (1,30 г, 5,86 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 2,58 мл, 1,10 экв.) при -78°C под азотом и смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч под N_2 . Затем трибутил(хлор)станнан (5,72 г, 17,6 ммоль, 4,73 мл, 3,00 экв.) добавляют к смеси под атмосферой азота при -78°C и полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч под N_2 . Смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (20,0 мл) и смесь экстрагируют ЕтОАс (20,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют при

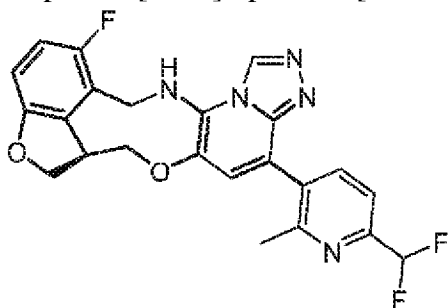
пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =1/0-1/1). 6-(дифторметил)-2-метил-3-(трибутилстаннил)пиридин (1,00 г, 2,31 ммоль, 39% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 5: трет-бутил (S)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (130 мг, 265 мкмоль, 1,00 экв.), 6-(дифторметил)-2-метил-3-(трибутилстаннил)пиридина (263 мг, 609 мкмоль, 2,30 экв.), CuI (20,2 мг, 106 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (22,4 мг, 529 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30,6 мг, 26,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =0/1). трет-бутил (S)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 6: (S)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

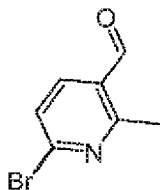


К трет-бутил (S)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (200 мг, 361 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (3,00 мл) при 15°C . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что реагент был потреблен и определяет желаемую массу. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают нейтральной *преп*-ВЭЖХ. Фракцию концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и

водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (15,2 мг, 31,6 мкмоль, 8% выход, 94,2% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,42 (с, 1Н), 7,97 (д, J =7,7 Гц, 1Н), 7,63-7,53 (м, 2Н), 7,39 (с, 1Н), 6,96 (т, J =54,8 Гц, 1Н), 6,96 (т, J =10,6 Гц, 1Н), 6,68 (дд, J =8,6, 3,7 Гц, 1Н), 4,95-4,87 (м, 1Н), 4,84-4,73 (м, 1Н), 4,57-4,41 (м, 2Н), 4,19 (дд, J =9,7, 3,5 Гц, 1Н), 4,09-3,97 (м, 1Н), 3,91-3,81 (м, 1Н), 2,41 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 454,2 (М+Н).

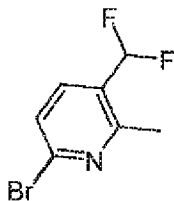
Пример 77: (S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 6-бром-2-метилникотинальдегид



К раствору 3,6-дибром-2-метилпиридина (10,0 г, 39,9 ммоль, 1,00 экв.) в Et_2O (230 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 18,3 мл, 1,15 экв.) при -78°C и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. ТСХ (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =10/1) показывает, что 3,6-дибром-2-метилпиридин был полностью потреблен и образованы новые пятна. К смеси добавляют ДМФ (5,15 г, 70,5 ммоль, 5,42 мл, 1,77 экв.) при -78°C и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Затем смесь перемешивают при 15°C в течение 1 ч. ТСХ (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =10/1) показывает, что промежуточное соединение было полностью потреблено и образованы новые пятна. Смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (80,0 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =1/0-1/1). 6-бром-2-метилникотинальдегид (5,20 г, 26,0 ммоль, 65% выход) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 10,22 (с, 1Н), 8,05 (д, J =8,2 Гц, 1Н), 7,69 (д, J =8,2 Гц, 1Н), 2,75 (с, 3Н).

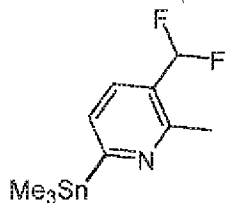
Стадия 2: 6-бром-3-(дифторметил)-2-метилпиридин



К перемешиваемому раствору 6-бром-2-метилникотинальдегида (2,00 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (80,0 мл) добавляют DAST (3,55 г, 22,0 ммоль, 2,91 мл, 2,20 экв.) при -78°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что 6-бром-2-метилникотинальдегид был потреблен и определяет желаемую массу. Смесь подщелачивают насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH =7-8 и затем смесь экстрагируют EtOAc (50 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над

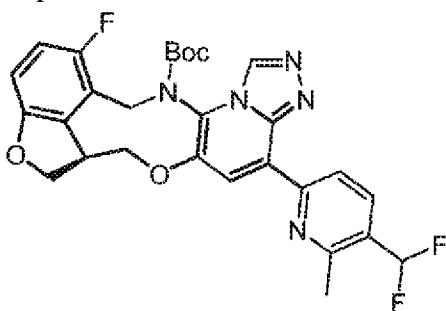
Na₂SO₄ и затем концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/ЕtОAc=1/0-1/1). 6-бром-3-(дифторметил)-2-метилпиридин (1,70 г, 7,66 ммоль, 76% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: 3-(дифторметил)-2-метил-6-(триметилстаннил)пиридин



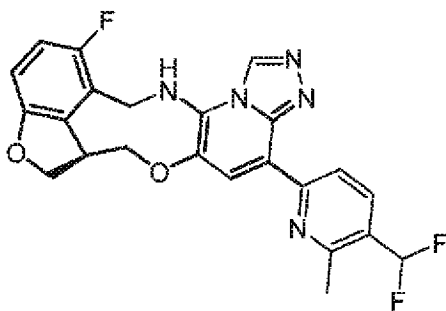
К раствору 6-бром-3-(дифторметил)-2-метилпиридина (500 мг, 2,25 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (15,0 мл) добавляют триметил(триметилстаннил)станнан (1,49 г, 4,50 ммоль, 943 мкл, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (260 мг, 225 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под атмосферой азота. Герметично закрытую трубку нагревают при 110°C в течение 3 ч под облучением микроволнами. Суспензию фильтруют через слой геля Целита, и фильтровальную лепешку промывают диоксаном (1,00 мл). 3-(дифторметил)-2-метил-6-(триметилстаннил)пиридин (680 мг, 2,22 ммоль, 98% выход) получают в виде желтого масла (в 16,0 мл диоксана).

Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору 3-(дифторметил)-2-метил-6-(триметилстаннил)пиридина (340 мг, 1,11 ммоль, 5,46 экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.), LiCl (17,3 мг, 407 мкмоль, 8,34 мкл, 2,00 экв.), CuI (15,5 мг, 81,4 мкмоль, 0,400 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (23,5 мг, 20,4 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ/ЕtОAc=1/1). трет-Бутил (S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

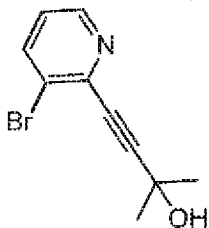
Стадия 5: (S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (150 мг, 271 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (4,00 мл) при 15°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают нейтральной *prep*-ВЭЖХ. Фракцию концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(5-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (14,0 мг, 29,7 мкмоль, 11% выход, 96,1% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,49 (с, 1H), 8,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,90 (шс, 1H), 7,24 (т, J=54,8 Гц, 1H), 6,94 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,7, 3,6 Гц, 1H), 4,98-4,75 (м, 2H), 4,50 (шт, J=9,4 Гц, 2H), 4,31-4,20 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,95-3,82 (м, 1H), 2,63 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): *m/z* 454,2 (M+H).

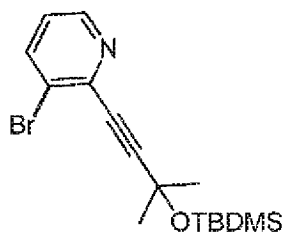
Пример 78: (S)-4-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо [3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-2-ол

Стадия 1: 4-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ол



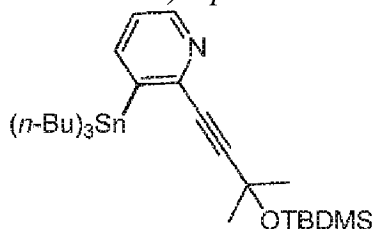
К раствору 3-бром-2-йодпиридина (2,00 г, 7,04 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл), Et₃N (20,0 мл) добавляют 2-метилбут-3-ин-2-ол (652 мг, 7,75 ммоль, 757 мкл, 1,10 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (494 мг, 704 мкмоль, 0,100 экв.) и CuI (134 мг, 704 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 4-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ол (1,51 г, 6,29 ммоль, 89% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: 3-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин



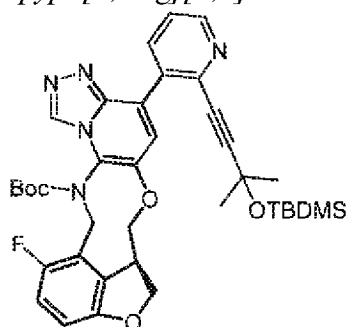
К раствору 4-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилбут-3-ин-2-ола (600 мг, 2,50 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-диметилпиридина (535 мг, 4,99 ммоль, 582 мкл, 2,00 экв.) в MeCN (10,0 мл) добавляют TBDMS-OTf (1,06 г, 4,00 ммоль, 919 мкл, 1,60 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=3/1). 3-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин (800 мг, 2,26 ммоль, 90% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(трибутилстаннил)пиридин



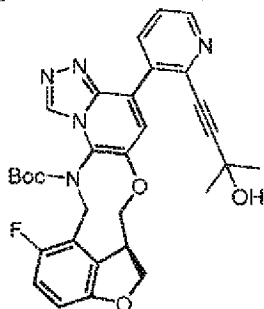
К раствору 3-бром-2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридина (1,00 г, 2,82 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 1,24 мл, 1,10 экв.) при -70°C под атмосферой азота. Реакционную смесь перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч под атмосферой азота, затем трибутил(хлор)станнан (2,76 г, 8,48 ммоль, 2,28 мл, 3,00 экв.) добавляют под атмосферой азота и полученную смесь перемешивают при -70°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционный раствор выливают в воду (10,0 мл), смесь экстрагируют этилацетатом (10 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=10/1). 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(трибутилстаннил)пиридин (1,30 г, 2,30 ммоль, 81% выход) получают в виде желтого масла.

*Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



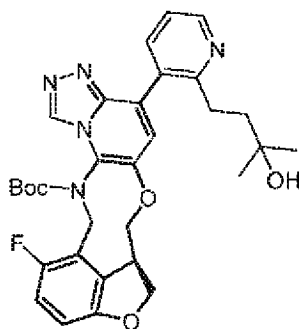
К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (240 мг, 488 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляют 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)-3-(трибутилстаннил)пиридин (551 мг, 976 мкмоль, 2,00 экв.), CuI (37,2 мг, 195 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (41,4 мг, 977 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (56,5 мг, 48,9 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/2). трет-бутил (S)-4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (300 мг, 437 мкмоль, 89% выход) получают в виде желтого масла.

*Стадия 5: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



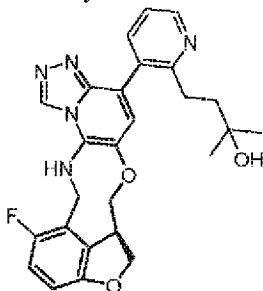
К раствору трет-бутил (S)-4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (280 мг, 408 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8,00 мл) добавляют ФТБА (1,00 М, 815 мкл, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 40°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что трет-бутил (S)-4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Воду (10,0 мл) добавляют в реакционный раствор, смесь экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (230 мг, неочищенный) получают в виде коричневого масла.

*Стадия 6: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 350 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (15,0 мл) добавляют 10% Pd/C (80,0 мг, 50% чистота) при 20°C под атмосферой азота. Суспензию дегазируют и продувают H₂ три раза. Смесь перемешивают под H₂ (15 ф./кв.д.) при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 7: (S)-4-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-2-ол

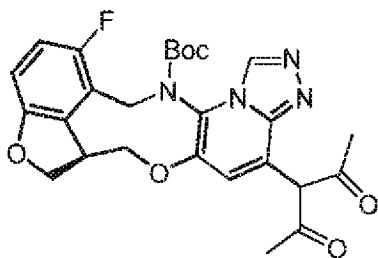


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 347 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (20,0 мл) перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что остается трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(3-гидрокси-3-метилбутил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат и определяет желаемую массу. Смесь перемешивают при 100°C в течение 3,5 ч, после чего ЖХМС показывает полное превращение. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (8,00 мл). Раствор очищают нейтральной *prep*-ВЭЖХ. Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-2-ол (24,0 мг, 49,4 мкмоль, 14% выход, 97,9% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 8,77 (с, 1H),

8,47 (шд, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,61 (шд, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=7,6$, 5,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,81 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,60 (дд, $J=8,6$, 3,9 Гц, 1H), 5,08-4,91 (м, 2H), 4,76 (шдд, $J=14,1$, 4,6 Гц, 1H), 4,59-4,47 (м, 2H), 4,17 (дд, $J=9,8$, 2,7 Гц, 1H), 3,91-3,63 (м, 3H), 2,79 (шт, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,85 (шт, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,07 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 476,0 (M+H).

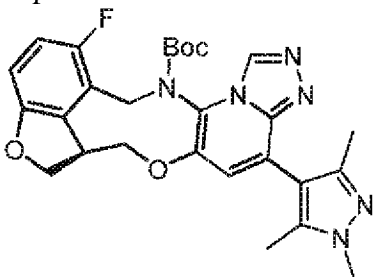
Пример 79: (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(2,4-диоксопентан-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (250 мг, 509 мкмоль, 1,00 экв.), пентан-2,4-диона (509 мг, 5,09 ммоль, 523 мкл, 10,0 экв.) в толуоле (5,00 мл) добавляют *t*-BuONa (2,00 М, 509 мкл, 2,00 экв.), *t*-BuXPhos Pd G₃ (40,4 мг, 50,9 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом в течение 3 раза и затем смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=10:1). трет-Бутил (S)-4-(2,4-диоксопентан-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (59,7 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

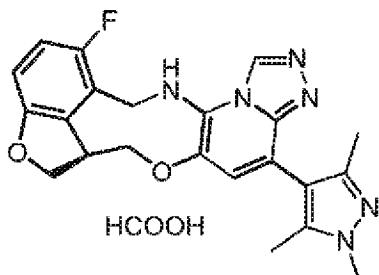
Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-(2,4-диоксопентан-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (59,7 мг, 117 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOH (2,00 мл) добавляют метилгидразин (269 мг, 2,34 ммоль, 308 мкл, 20,0 экв.) при 20°C. Затем смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном

давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{MeOH}=5:1$). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (15 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

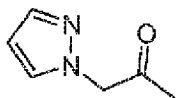
*Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин формиат*



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (15,0 мг, 28,8 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (5,00 мг, 10,6 мкмоль, 36% выход, 98,6% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 8,81 (с, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 6,91-6,84 (м, 1Н), 6,70-6,64 (м, 1Н), 5,19-5,00 (м, 1Н), 4,89-4,78 (м, 2Н), 4,72-4,50 (м, 2Н), 4,32-4,20 (м, 1Н), 3,98-3,89 (м, 1Н), 3,86-3,79 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,20 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,2 (M+H).

Пример 80: (S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

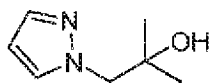
Стадия 1: 1-(1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-он



К раствору 1Н-пиразола (10,0 г, 147 ммоль, 1,00 экв.) в 1-хлорпропан-2-оне (20,4 г, 220 ммоль, 5,00 мл, 1,50 экв.) добавляют Cs_2CO_3 (14,4 г, 44,2 ммоль, 3,01e-1 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 90°C в течение 6 ч. ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=1:1) показывает отсутствие 1Н-пиразола и определяет одно новое пятно с низшей полярностью. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

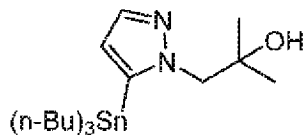
Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). 1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-он (5,30 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-метил-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



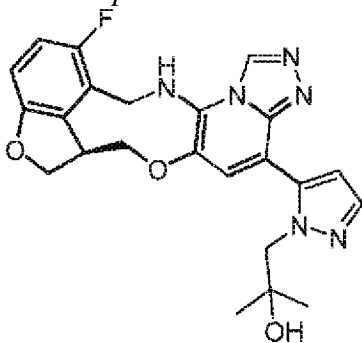
К раствору 1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-она (5,00 г, 40,3 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (100 мл) добавляют $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (2,00 М, 60,4 мл, 3,00 экв.) при 0°C под N_2 . Смесь перемешивают при 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (100 мл) при 0°C и затем смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-3/2). 2-метил-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (2,80 г, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц $\delta=\text{ч.}/\text{млн}$. 7,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,21 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 1,01 (с, 6H).

Стадия 3: 2-метил-1-(5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



К раствору 2-метил-1-(1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (200 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 1,14 мл, 2,00 экв.) и TMEDA (332 мг, 2,86 ммоль, 431 мкл, 2,00 экв.) при -70°C под N_2 . Смесь перемешивают при -70°C в течение 30 мин. Затем трибутил(хлор)станнан (697 мг, 2,14 ммоль, 576 мкл, 1,50 экв.) добавляют к смеси при -70°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (3,00 мл) при 0°C . и реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-10/1). 2-метил-1-(5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (350 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

Стадия 4: (S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



К

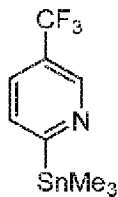
раствору

(S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (90,0 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (4,00 мл) добавляют LiCl (19,5 мг, 460 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (26,6 мг, 23,0 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (18,4 мг, 96,6 мкмоль, 0,420 экв.) и 2-метил-1-(5-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (148 мг, 345 мкмоль, 1,50 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 15% - 45%, 12 мин). (S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (28,0 мг, 55,4 мкмоль, 24% выход, 98,3% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1Н), 7,64 (шт, J=6,4 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 6,96 (дд, J=10,2, 8,8 Гц, 1Н), 6,70 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1Н), 6,48 (с, 1Н), 4,96-4,87 (м, 1Н), 4,84-4,74 (м, 1Н), 4,58-4,50 (м, 2Н), 4,22 (дд, J=9,5, 3,6 Гц, 1Н), 4,10-3,99 (м, 3Н), 3,90-3,79 (м, 1Н), 0,93 (с, 6Н).

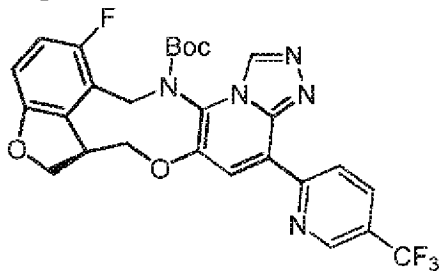
Пример 81: (S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-(трифторметил)-2-(триметилстаннил)пиридин



К раствору 2-бром-5-(трифторметил)пиридина (240 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнана (696 мг, 2,12 ммоль, 440 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (61,4 мг, 53,1 мкмоль, 0,0500 экв.) под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что 2-бром-5-(трифторметил)пиридин был полностью потреблен и желаемый МС был определен. 5-(трифторметил)-2-(триметилстаннил)пиридин (329 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости (в 8,00 мл диоксана), которую используют сразу на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



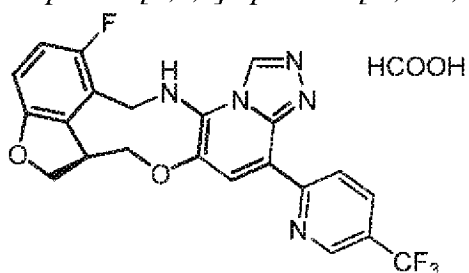
Смесь

трет-бутил

(S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (158 мг, 322 мкмоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)-2-(триметилстаннил)пиридина (329 мг, 1,06 ммоль, 3,30 экв.), LiCl (27,3 мг, 643 мкмоль, 2,00 экв.), CuI (24,5 мг, 129 мкмоль, 0,400 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (37,2 мг, 32,2 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (8,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза, и смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает неполное превращение. Pd(PPh₃)₄ (37,2 мг, 32,2 мкмоль, 0,100 экв.) добавляют к смеси под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь разбавляют водой (5,00 мл) и экстрагируют EtOAc (3,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5,00 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (50,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

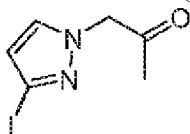
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (50,0 мг, 89,7 мкмоль, 1,00 экв.) и HFIP (2,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 8 ч. ЖХМС показывает незначительное количество оставшегося исходного материала. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает полное превращение. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (нейтральные условия). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. QC показывает недостаточную чистоту. Продукт повторно очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (22,3 мг, 43,5 мкмоль, 48% выход, 98,2% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,56 (с, 1H), 9,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 8,11 (шс, 1H), 6,98 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,60 (шс, 1H), 4,55 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 1H), 4,08 (шс, 1H), 3,98-3,84 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 458,1 (M+H).

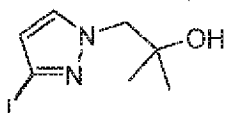
Пример 82: (S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

Стадия 1: 1-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-он



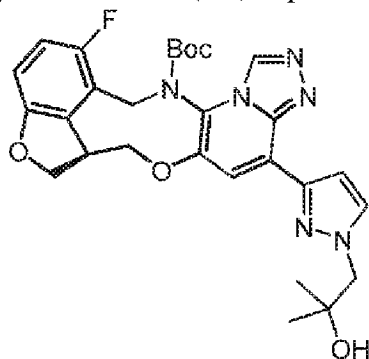
К раствору 3-йод-1Н-пиразола (2,00 г, 10,3 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (20,0 мл) добавляют Cs₂CO₃ (6,72 г, 20,6 ммоль, 2,00 экв.) и 1-хлорпропан-2-он (1,43 г, 15,5 ммоль, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250 * 50 мм * 15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - АЦН]; В%: 5% - 35%, 20 мин). 1-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-он (385 мг, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества. 1-(5-йод-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-он (310 мг, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 7,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 2,08 (с, 3H).

Стадия 2: 1-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



К раствору 1-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-она (380 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (10,0 мл) добавляют AlMe₃ (2,00 М, 3,80 мл, 5,00 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что осталось некоторое количество 1-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-она. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (5,00 мл) при 0°C. Затем смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-4/1). 1-(3-йод-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (127 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

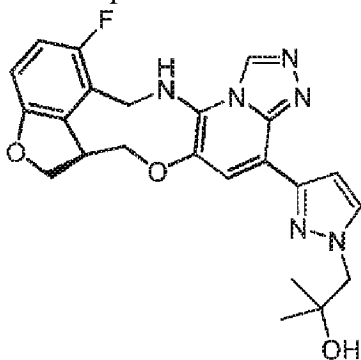
Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (110 мг, 157 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют 1-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (83,5 мг, 314 мкмоль, 2,00 экв.), LiCl (13,3 мг, 314 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (18,1 мг, 15,7 мкмоль, 9,99e-2 экв.) и CuI (11,9 мг, 62,5 мкмоль, 3,98e-1 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (80,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

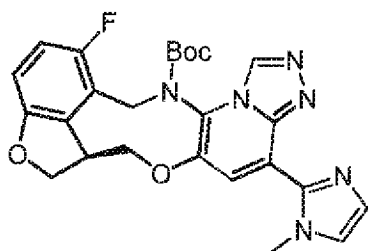
Стадия 4: (S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (80,0 мг, 145 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna C18 200 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 10% - 50%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют с получением желтого твердого вещества. Продукт дополнительно очищают *преп*-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna C18 200 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 20% - 40%, 10 мин). (S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (4,00 мг, 7,80 мкмоль, 5% выход, 96,8% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (с, 1H), 7,81-7,68 (м, 2H), 7,46 (шс, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,99-6,88 (м, 1H), 6,67 (дд, J=8,8, 3,6 Гц, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,82-4,70 (м, 2H), 4,59-4,48 (м, 2H), 4,26 (дд, J=9,5, 3,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,03 (шс, 1H), 3,91-3,80 (м, 1H), 1,10 (с, 6H) ЖХМС (ИЭР+): m/z 451,1 (M+H).

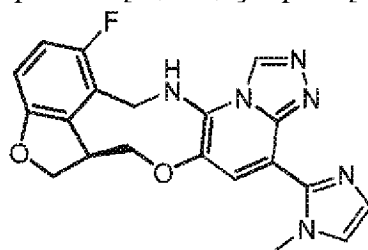
Пример 83: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют 2-бром-1-метилимидазол (91,8 мг, 570 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (24,2 мг, 570 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза, затем смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=10:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (140 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

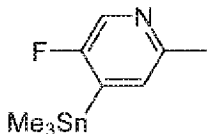


К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилату (140 мг, 284 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (26,2 мг, 59,8 мкмоль, 21% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,84 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 5,26 (шд, J=14,7 Гц, 1H), 5,07 (шс, 1H), 4,78 (шс, 1H), 4,63 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 4,31 (шд, J=6,1 Гц, 1H), 4,20-4,06 (м, 1H), 4,04-3,92 (м,

1H), 3,89 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 393,1 (M+H).

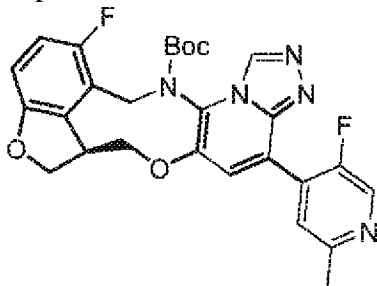
Пример 84: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-фтор-2-метил-4-(триметилстаннил)пиридин



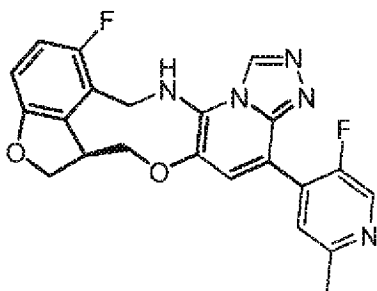
К смеси 4-бром-5-фтор-2-метилпиридина (150 мг, 789 мкмоль, 1,00 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (517 мг, 1,58 ммоль, 327 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (91,2 мг, 78,9 мкмоль, 0,100 экв.) добавляют диоксан (3,00 мл) при 20°C под N_2 . Затем смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что 4-бром-5-фтор-2-метилпиридин был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Полученный раствор 5-фтор-2-метил-4-(триметилстаннил)пиридина применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору 5-фтор-2-метил-4-(триметилстаннил)пиридина (216 мг, 789 мкмоль, 3,23 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (120 мг, 244 мкмоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28,2 мг, 24,4 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (20,7 мг, 488 мкмоль, 2,00 экв.) и CuI (18,6 мг, 97,7 мкмоль, 0,400 экв.) при 20°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , EtOAc). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (130 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

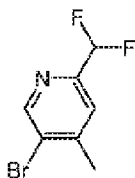
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (130 мг, 249 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (57,3 мг, 122 мкмоль, 49% выход, 99,6% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,79 (с, 1H), 9,04 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,33 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=10,1, 8,9 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,27-5,21 (м, 1H), 5,13-4,97 (м, 1H), 4,92-4,75 (м, 1H), 4,68-4,56 (м, 1H), 4,38-4,27 (м, 1H), 4,19-3,94 (м, 2H), 2,89 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,2 (M+H).

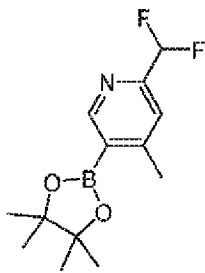
Пример 85: (S)-4-(6-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-бром-2-(дифторметил)-4-метилпиридин



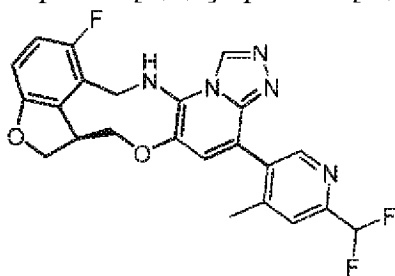
К раствору 5-бром-4-метилпиридина (1,00 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют DAST (3,22 г, 20,0 ммоль, 2,64 мл, 4,00 экв.) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят добавлением насыщ. водн. Na₂CO₃ (80,0 мл) при 0°C, разбавляют вода (30,0 мл) и экстрагируют ДХМ (30,0 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30,0 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-15/1). 5-бром-2-(дифторметил)-4-метилпиридин (812 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-(дифторметил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



Смесь 5-бром-2-(дифторметил)-4-метилпиридина (200 мг, 901 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (343 мг, 1,35 ммоль, 1,50 экв.), KOAc (265 мг, 2,70 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (65,9 мг, 90,1 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (2,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-10/1). 2-(дифторметил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (180 мг, 669 мкмоль, 74% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-4-(6-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

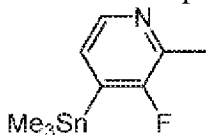


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (Пример 17; 80,0 мг, 205 мкмоль, 1,00 экв.) и 2-(дифторметил)-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (165 мг, 614 мкмоль, 3,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) и воде (0,400 мл) добавляют Na₂CO₃ (65,0 мг, 614 мкмоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (15,0 мг, 20,5 мкмоль, 0,100 экв.). Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (10,0 мл) и диоксид кремния-тиол (20,0 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(6-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (32,8 мг, 62,7 мкмоль, 30% выход, 95,4% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 8,62

(с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,99 (т, J=60,8 Гц, 1H), 7,03-6,94 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,5 Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,59-4,52 (м, 1H), 4,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,94-3,83 (м, 1H), 2,30 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 454,2 (M+H).

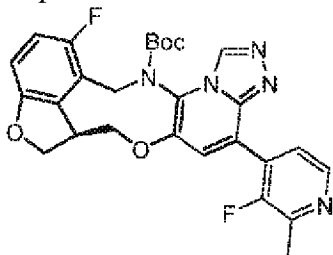
Пример 86: (S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-фтор-2-метил-4-(триметилстаннил)пиридин



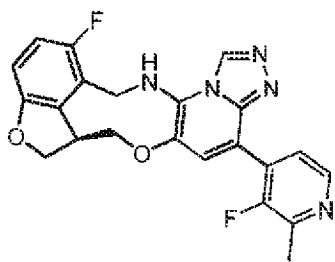
К перемешиваемому раствору 4-бром-3-фтор-2-метилпиридина (70,0 мг, 368 мкмоль, 1,00 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнана (241 мг, 737 мкмоль, 153 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (42,6 мг, 36,8 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. 3-фтор-2-метил-4-(триметилстаннил)пиридин (100 мг, неочищенный) получают в виде коричневой жидкости (в 3,00 мл диоксана), который применяют сразу на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору 3-фтор-2-метил-4-(триметилстаннил)пиридина (100 мг, 365 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (89,7 мг, 183 мкмоль, 1,00 экв.), LiCl (15,5 мг, 365 мкмоль, 2,00 экв.), CuI (13,9 мг, 73,0 мкмоль, 0,400 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (21,1 мг, 18,3 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc=0/1). трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (60,0 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

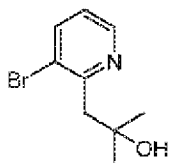
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (60,0 мг, 115 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 15°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был потреблен и определяет желаемую массу. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (FA). Фракцию концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. Указанное в заголовке соединение (7,10 мг, 14,9 мкмоль, 13% выход, 98,1% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 8,32 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,94 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,00-6,89 (м, 1H), 6,68 (дд, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,85-4,75 (м, 1H), 4,55-4,42 (м, 2H), 4,22-4,16 (м, 1H), 4,09-3,96 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 1H), 2,50 (с, 3H). ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 8,84-8,77 (м, 1H), 8,41-8,33 (м, 1H), 8,07-7,99 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,72-6,63 (м, 1H), 5,19-5,08 (м, 1H), 4,98-4,81 (м, 2H), 4,69-4,61 (м, 2H), 4,31-4,21 (м, 1H), 3,95-3,80 (м, 2H), 2,59 (д, J=3,3 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,1 (M+H).

Пример 87: (S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол

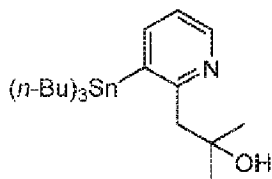
Стадия 1: 1-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол



К раствору N-изопропилпропан-2-амина (765 мг, 7,56 ммоль, 1,07 мл, 1,30 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляют n-BuLi (2,50 М, 2,79 мл, 1,20 экв.) при -70°C под N₂ и перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч. 3-Бром-2-метилпиридин (1,00 г, 5,81 ммоль, 1,00 экв.) добавляют к смеси при -70°C и перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч. Ацетон (675 мг, 11,6 ммоль, 854 мкл, 2,00 экв.) добавляют к смеси при -70°C и перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (7,00 мл) при 0°C. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-5/1). 1-(3-бромпиридин-2-ил)-

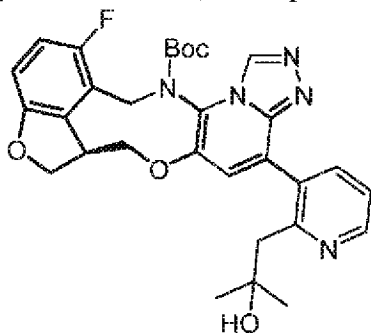
2-метилпропан-2-ол (1,00 г, неочищенный) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц $\delta=\text{ч./млн.}$ 8,38 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,0, 4,8$ Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,06 (с, 2H), 1,20 (с, 6H).

Стадия 2: 2-метил-1-(3-(трибутилстаннил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол



К раствору 1-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ола (500 мг, 2,17 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (9,00 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 1,74 мл, 2,00 экв.) и TMEDA (504 мг, 4,34 ммоль, 654 мкл, 2,00 экв.) при -70°C под N_2 . Смесь перемешивают при -70°C в течение 30 мин. $\text{Sn}(n\text{-Bu})_3\text{Cl}$ (1,06 г, 3,26 ммоль, 877 мкл, 1,50 экв.) добавляют при -70°C и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (2,00 мл) при 0°C и затем смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-10/1). 2-метил-1-(3-(трибутилстаннил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (190 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

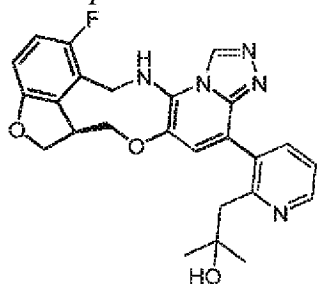
Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (140 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют 2-метил-1-(3-(трибутилстаннил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол (188 мг, 427 мкмоль, 1,50 экв.), LiCl (24,2 мг, 571 мкмоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36,2 мг, 31,3 мкмоль, 0,110 экв.) и CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.) при 20°C под N_2 . Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/2). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (80,0 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: (S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

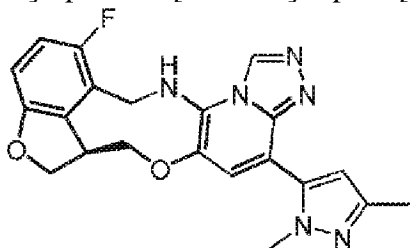
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (60,0 мг, 107 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 1% - 25%, 12 мин). Указанное в заголовке соединение (23,0 мг, 45,3 мкмоль, 42% выход, 99,9% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,43 (с, 1H), 8,56 (дд, J=4,6, 1,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 5,43 (шс, 1H), 4,97-4,87 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,48 (шд, J=6,4 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,08-3,99 (м, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 2,76 (с, 2H), 0,95 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 462,2 (M+H).

Пример 88: (S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин мезилат

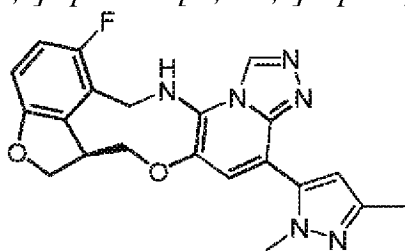
Стадия 1: (S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К перемешиваемому раствору (S)-4-бром-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина (852 мг, 3,83 ммоль, 1,50 экв.) и Na₂CO₃ (542 мг, 5,11 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (20,0 мл) и воде (4,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (187 мг, 256 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (10,0 мл), MeOH (20,0 мл) и диоксид кремния-тиол (1,20 г, модифицированный силикагель для удаления Pd, Силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, Распределение частиц по

размерам 45-75 мкм) добавляют к смеси при 15°C и перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Суспензию фильтруют и фильтровальную лепешку промывают MeOH (20,0 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении для удаления MeOH и очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (FA). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (480 мг, 1,18 ммоль, 46% выход) получают в виде белого твердого вещества.

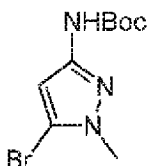
Стадия 2: (S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина мезилат



К (S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонину (480 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (20,0 мл) добавляют CH₃SO₃H (114 мг, 1,18 ммоль, 84,1 мкл, 1,00 экв.) при 15°C. Вода (50,0 мл) добавляют к смеси при 15°C. Раствор концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (525 мг, 1,17 ммоль, 99% выход, 99,1% чистота, 0,4 экв. CH₃SO₃H) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,51 (с, 1H), 7,96 (шс, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,96 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,99-4,87 (м, 1H), 4,86-4,75 (м, 1H), 4,58-4,45 (м, 2H), 4,19 (шдд, J=9,6, 3,4 Гц, 1H), 4,04 (шд, J=9,9 Гц, 2H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,28 (с, 1,2H), 2,17 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,1 (M+H).

Пример 89: (S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N,1-диметил-1H-пиразол-3-амин

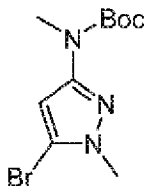
Стадия 1: трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат



К раствору 5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амина (300 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8,00 мл) добавляют ТЕА (345 мг, 3,41 ммоль, 475 мкл, 2,00 экв.) и Вос₂O (893 мг, 4,09 ммоль, 940 мкл, 2,40 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=3/1). трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат (270 мг, 978

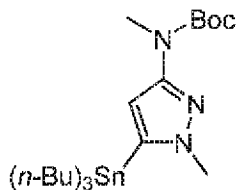
мкмоль, 57% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(метил)карбамат



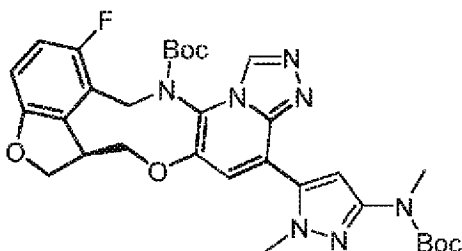
К смеси трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамата (270 мг, 978 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют NaH (78,2 мг, 1,96 ммоль, 60,0% чистота, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Затем MeI (278 мг, 1,96 ммоль, 122 мкл, 2,00 экв.) добавляют к смеси при 0°C, смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Воду (5,00 мл) добавляют в реакционный раствор, смесь экстрагируют этилацетатом (5,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=3/1). трет-Бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(метил)карбамат (150 мг, 517 мкмоль, 52% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил метил(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)карбамат



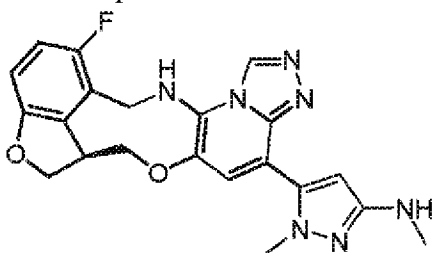
К раствору трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)(метил)карбамата (150 мг, 517 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 620 мкл, 3,00 экв.) при -70°C. Смесь перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч. Затем трибутил(хлор)станнан (673 мг, 2,07 ммоль, 556 мкл, 4,00 экв.) добавляют к смеси при -70°C под атмосферой азота и смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Воду (5,00 мл) добавляют в реакционный раствор, смесь экстрагируют этилацетатом (5,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=3/1). трет-бутил метил(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)карбамат (200 мг, 400 мкмоль, 77% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилат



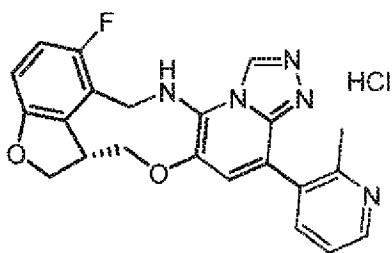
К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют трет-бутил метил(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-3-ил)карбамат (175 мг, 350 мкмоль, 1,72 экв.), CuI (15,5 мг, 81,4 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (17,3 мг, 407 мкмоль, 2,00 экв.) Pd(PPh₃)₄ (23,5 мг, 20,4 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (120 мг, 193 мкмоль, 94% выход) получают в виде желтого твердого вещества. Кроме того, получают 60 мг неочищенного продукта и 30 мг неочищенного продукта со снятой защитой.

Стадия 5: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-N,1-диметил-1Н-пиразол-3-амин



Смесь трет-бутил (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (120 мг, 193 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) и ТФК (2,00 мл) перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (3,00 мл). Суспензию очищают кислотой *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 15%-40%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-N,1-диметил-1Н-пиразол-3-амин (37,0 мг, 76,6 мкмоль, 39% выход, 94,8% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,55 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,02-6,89 (м, 1Н), 6,70 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 5,22 (д, J=14,5 Гц, 1Н), 4,98 (шд, J=14,8 Гц, 1Н), 4,78 (шс, 1Н), 4,64 (т, J=9,5 Гц, 1Н), 4,33 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1Н), 4,06 (шд, J=8,8 Гц, 1Н), 3,97-3,86 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 3,07 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,2 (M+H).

Пример 90: (R)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь

(S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (энантиомер из примера 17; получен по последовательности методики из примера 6 с применением (R)-оксиран-2-илметила 3-нитробензолсульфоната) (200 мг, 511 мкмоль, 1,00 экв.), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (224 мг, 1,02 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (37,4 мг, 51,1 мкмоль, 0,100 экв.) и NaHCO₃ (85,9 мг, 1,02 ммоль, 39,8 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) и воде (0,400 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Диоксид кремния-тиол (100 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют к реакционной смеси при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (4,00 мл), суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (HCl условия, колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 20%-40%, 10 мин. Фракцию лиофилизируют.

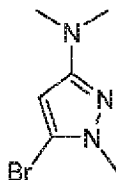
(R)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (68,5 мг, 155 мкмоль, 30% выход, 99,8% чистота, HCl salt) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,81 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,52 (шд, J=7,3 Гц, 1H), 8,32-8,23 (м, 1H), 7,92 (шт, J=6,8 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,06-6,93 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,02-4,91 (м, 1H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,60-4,47 (м, 2H), 4,22 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 2,64 (с, 3H).

Пример

91:

(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N,1-триметил-1Н-пиразол-3-амин

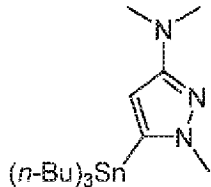
Стадия 1: 5-бром-N, N,1-триметил-1Н-пиразол-3-амин



К раствору 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-амина (200 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.) и 37% водного HCHO (369 мг, 4,55 ммоль, 338 мкл, 4,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляют AcOH (6,82 мг, 114 мкмоль, 6,50 мкл, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Затем NaBH₃CN (179 мг, 2,84 ммоль, 2,50 экв.) добавляют к смеси и смесь

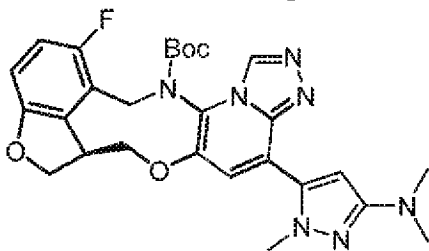
перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ (8,00 мл), промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия (3,00 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=2:1). 5-бром-N, N,1-триметил-1H-пиразол-3-амин (180 мг, 882 мкмоль, 77% выход) получают в виде светло-желтого масла.

Стадия 2: N, N,1-триметил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-амин



К раствору 5-бром-N, N,1-триметил-1H-пиразол-3-амина (180 мг, 882 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют по каплям *n*-BuLi (2,50 М, 529 мкл, 1,50 экв.) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Затем трибутил(хлор)станнан (861 мг, 2,65 ммоль, 712 мкл, 3,00 экв.) добавляют к смеси при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl (2,00 мл) при 0°C, затем разбавляют водой (5,00 мл), экстрагируют этилацетатом (4,00 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=4:1). N, N,1-триметил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-амин (200 мг, 483 мкмоль, 54% выход) получают в виде бесцветного масла.

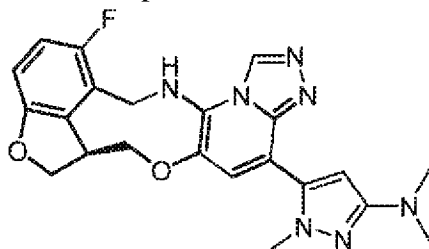
Стадия 3: трет-бутил (S)-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Смесь N, N,1-триметил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-амина (194 мг, 468 мкмоль, 1,15 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.), LiCl (25,9 мг, 611 мкмоль, 1,50 экв.), CuI (38,8 мг, 204 мкмоль, 0,500 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (23,5 мг, 20,4 мкмоль, 0,0500 экв.) в диоксане (5,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат:Метанол=8:1). трет-Бутил (S)-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-

fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, 373 мкмоль, 91% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

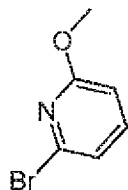
Стадия 4: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N,1-триметил-1Н-пиразол-3-амин



К раствору трет-бутил (S)-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 373 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляют ТФК (4,62 г, 40,5 ммоль, 3,00 мл, 109 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-(3-(диметиламино)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты) (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25 мм* 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA)-АЦН]; В%: 20%-50%, 12 мин). (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N,1-триметил-1Н-пиразол-3-амин (102 мг, 210 мкмоль, 56% выход, 99,6% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,43 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,67-7,58 (м, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 6,96 (т, J=9,6 Гц, 1Н), 6,69 (дд, J=8,5, 3,6 Гц, 1Н), 5,94 (с, 1Н), 4,94-4,85 (м, 1Н), 4,83-4,71 (м, 1Н), 4,58-4,39 (м, 2Н), 4,20 (шд, J=9,7 Гц, 1Н), 4,03 (шс, 1Н), 3,92-3,79 (м, 1Н), 3,62 (с, 3Н), 2,75 (с, 6Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 436,2 (М+Н).

Пример 92: (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

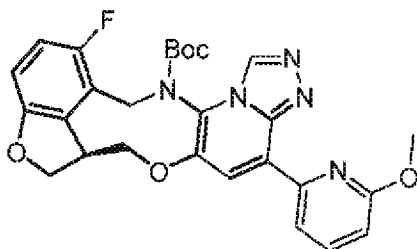
Стадия 1: 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пиридин



К раствору 2-бром-6-метоксипиридина (300 мг, 1,60 ммоль, 196 мкл, 1,00 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют n-BuLi (2,50 М, 1,28 мл, 2,00 экв.) при -78°C. Затем смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Трибутил(хлор)станнан (779 мг, 2,39 ммоль, 644 мкл, 1,50 экв.) добавляют к смеси и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч.

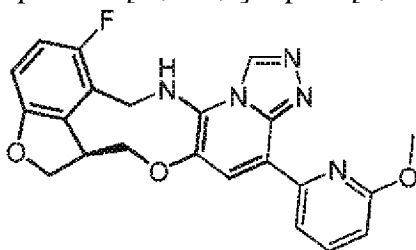
Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (2,00 мл) при 0°C , затем разбавляют водой (6,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (5,00 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=10:1). 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пиридин (300 мг, 753 мкмоль, 47% выход) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Смесь 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пиридина (146 мг, 366 мкмоль, 1,20 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), LiCl (19,4 мг, 458 мкмоль, 9,38 мкл, 1,50 экв.), CuI (29,1 мг, 153 мкмоль, 0,500 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (17,6 мг, 15,3 мкмоль, 0,0500 экв.) в диоксане (4,00 мл) дегазируют и продувают азотом в течение 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=1:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (130 мг, 250 мкмоль, 82% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

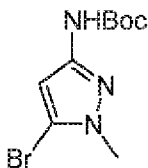


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 192 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (3,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 3 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты) (колонок: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 30%-60%, 10 мин). (S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (34,9 мг, 74,5 мкмоль, 38% выход, 99,3% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,50 (с, 1H), 8,66 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,85-7,75 (м, 2H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,74 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,7, 3,6$ Гц, 1H), 4,98-4,80 (м, 2H), 4,53 (шт, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,26 (шд, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,08 (шс, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98-3,90 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,1 (M+H).

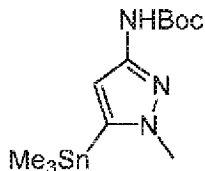
Пример 93: (S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин

Стадия 1: трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат



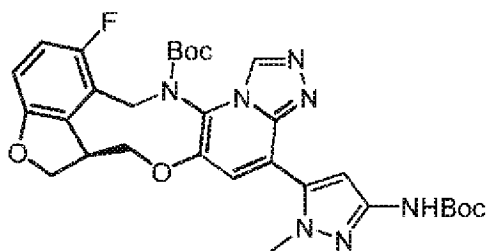
Проводят две параллельные реакции. К раствору 5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амин (350 мг, 1,99 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют ТЕА (403 мг, 3,98 ммоль, 554 мкл, 2,00 экв.) и Boc_2O (1,04 г, 4,77 ммоль, 1,10 мл, 2,40 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Партии объединяют, и полученную смесь концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-3/1). трет-Бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат (760 мг, 2,75 ммоль, 69% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: трет-бутил (1-метил-5-(триметилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)карбамат



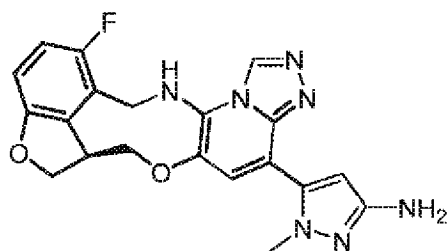
К раствору трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамата (240 мг, 869 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (15,0 мл) добавляют триметил(триметилстаннил)станнан (570 мг, 1,74 ммоль, 361 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 мг, 86,9 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что остался трет-бутил (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат и определяет желаемую массу. трет-Бутил (1-метил-5-(триметилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)карбамат (310 мг, неочищенный) в диоксане (15,0 мл) в виде коричневой жидкости используют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: трет-бутил (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (1-метил-5-(триметилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)карбамата (300 мг, 833 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (14,5 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилат (205 мг, 417 мкмоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (48,1 мг, 41,7 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (31,7 мг, 167 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (35,3 мг, 833 мкмоль, 17,1 мкл, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/1). трет-Бутил (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилат (270 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 4: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин

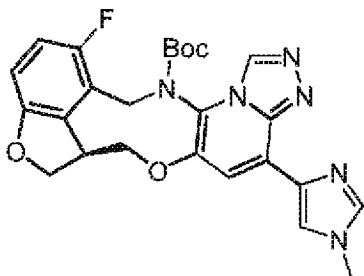


Смесь трет-бутил (S)-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилата (270 мг, 444 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (2,50 мл) и ДХМ (5,00 мл) перемешивают при 20°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в MeOH (5,00 мл), суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают нейтральной *преп*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 5%-35%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-амин (20,3 мг, 49,7 мкмоль, 11% выход, 99,7% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (с, 1H), 7,59 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,97 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,97-4,86 (м, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,54 (шт, J=9,4 Гц, 1H), 4,49 (шс, 1H), 4,21 (шдд, J=9,7, 3,4 Гц, 1H), 4,04 (шс,

1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,56 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 408,1 (M+H).

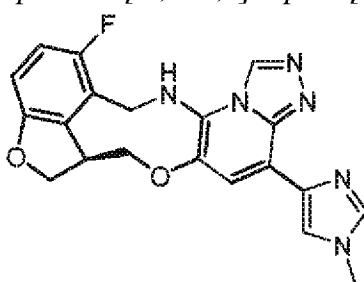
Пример 94: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Проводят две параллельные реакции. Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (120 мг, 171 мкмоль, 1,00 экв.), 4-бром-1-метил-имидазола (82,6 мг, 513 мкмоль, 3,00 экв.), тритрет-бутилфосфанпалладия (8,74 мг, 17,1 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (2,00 мл) дегазируют и продувают азотом в течение 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 100°C в течение 4 ч под атмосферой азота. Партии объединяют. Реакционную смесь разбавляют водой (5,00 мл) и экстрагируют EtOAc (5,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3,00 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, EtOAc:MeOH=5:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (50 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

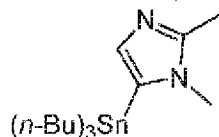


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (50,0 мг, 102 мкмоль, 1,00 экв.) и HFIP (2,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 8 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и

водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (16,0 мг, 37,1 мкмоль, 36% выход, 99,3% чистота, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,61 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10-8,00 (м, 1H), 6,93 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,5$, 3,9 Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,56-4,45 (м, 2H), 4,21 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 - 3,80 (м, 1H). ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 9,60 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,88 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=8,6$, 3,7 Гц, 1H), 5,14 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,93 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,76 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=9,6$, 2,8 Гц, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,98-3,90 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 393,2 (M+H).

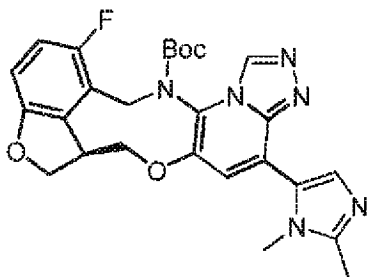
Пример 95: (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 1,2-диметил-5-(трибутилстаннил)-1H-имидазол



К раствору 5-бром-1,2-диметил-1H-имидазола (250 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 1,14 мл, 2,00 экв.) при -78°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Затем трибутил(хлор)станнан (1,86 г, 5,71 ммоль, 1,54 мл, 4,00 экв.) добавляют к смеси под атмосферой азота при -78°C и смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч под атмосферой азота. Затем смесь нагревают медленно до 20°C . Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (4,00 мл) при 0°C , затем разбавляют водой (5,00 мл) и экстрагируют этилацетатом (5,00 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. 1,2-диметил-5-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (500 мг, неочищенный) получают в виде желтой камеди.

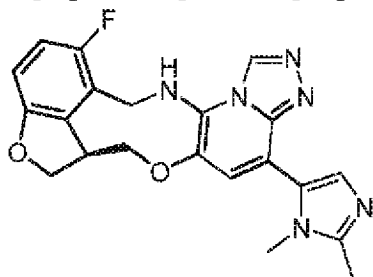
Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Смесь 1,2-диметил-5-(трибутилстаннил)-1H-имидазола (470 мг, 1,22 ммоль, 4,00 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-

карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), LiCl (19,4 мг, 458 мкмоль, 1,50 экв.), CuI (29,1 мг, 153 мкмоль, 0,500 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (17,6 мг, 15,3 мкмоль, 0,0500 экв.) в диоксане (6,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Этилацетат/Метанол=1/0-3/1). трет-Бутил (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (150 мг, 296 мкмоль, 97% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

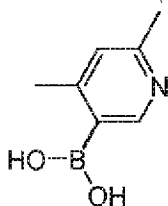
Стадия 3: (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К раствору трет-бутил (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (130 мг, 257 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляют ТФК (2,31 г, 20,3 ммоль, 1,50 мл, 78,9 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (79,5 мг, 174 мкмоль, 67% выход, 99,2% чистота, формиат) получают в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,49 (с, 1H), 7,89 (шт, J=6,1 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,02-6,90 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,87-4,74 (м, 1H), 4,60-4,43 (м, 2H), 4,22 (шдд, J=9,5, 3,3 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,87 (шт, J=10,9 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,66 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,1 (M+H).

Пример 96: (S)-4-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

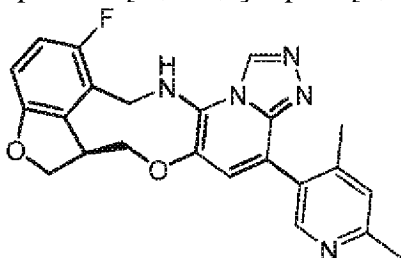
Стадия 1: (4,6-диметилпиридин-3-ил)бороновая кислота



К раствору 5-бром-2,4-диметилпиридина (400 мг, 2,15 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют n-BuLi (2,50 М, 1,12 мл, 1,30 экв.) при -65°C и перемешивают при -65°C в

течение 0,5 ч. Триизопропилборат (809 мг, 4,30 ммоль, 989 мкл, 2,00 экв.) добавляют к раствору, и реакционную смесь перемешивают при -65°C в течение 1 ч. MeOH (2,00 мл) добавляют к раствору и смесь концентрируют. (4,6-Диметилпиридин-3-ил)бороновую кислоту (400 мг, неочищенную) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: (S)-4-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

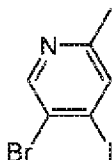


К раствору (4,6-диметилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (116 мг, 767 мкмоль, 3,00 экв.) в EtOH (5,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляют (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.), KOAc (75,3 мг, 767 мкмоль, 3,00 экв.) и 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (18,1 мг, 25,6 мкмоль, 18,1 мкл, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (10,0 мл) и диоксид кремния-тиол (20,0 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % $\leq 0,004$, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 4 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (26,0 мг, 56,1 мкмоль, 22% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,39 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,48 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,95 (дд, $J=10,3$, 8,9 Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,6$, 3,7 Гц, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,82-4,71 (м, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H), 4,45 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J=9,5$, 3,5 Гц, 1H), 4,00 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 3,90-3,76 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 418,1 (M+H).

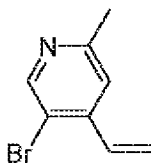
Пример 97: (S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-бром-4-йод-2-метилпиридин



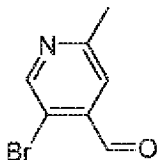
К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метилпиридин-4-амина (2,05 г, 11,0 ммоль, 1,00 экв.) и дийодметана (5,87 г, 21,9 ммоль, 1,77 мл, 2,00 экв.) в MeCN (20,0 мл) добавляют изопентил нитрит (2,82 г, 24,1 ммоль, 3,25 мл, 2,20 экв.) в MeCN (10,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/EtOAc=1/0-3/1). 5-бром-4-йод-2-метилпиридин (1,50 г, 5,03 ммоль, 45% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 5-бром-2-метил-4-винилпиридин



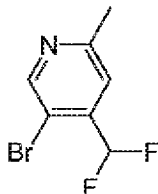
К перемешиваемому раствору 5-бром-4-йод-2-метилпиридина (1,50 г, 5,03 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (620 мг, 4,03 ммоль, 683 мкл, 0,800 экв.) и Na₂CO₃ (1,07 г, 10,1 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (20,0 мл) и воде (4,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (369 мг, 504 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает неполное превращение. К смеси добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,200 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0,100 экв.) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает, что 5-бром-4-йод-2-метилпиридин был полностью потреблен. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/EtOAc=1/0-3/1). 5-бром-2-метил-4-винилпиридин (900 мг, 4,54 ммоль, 90% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: 5-бром-2-метилизоникотинальдегид



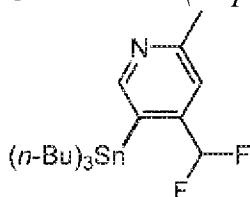
Озон (15 ф./кв.д.) барботируют в раствор 5-бром-2-метил-4-винилпиридина (900 мг, 4,54 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30,0 мл) при -78°C в течение 0,5 ч. Затем избыток O₃ продувают O₂ (15 ф./кв.д.) в течение 0,5 ч, к смеси добавляют Me₂S (5,65 г, 90,9 ммоль, 6,67 мл, 20,0 экв.) при -78°C. Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/EtOAc=1/0-1/1). 5-бром-2-метилизоникотинальдегид (450 мг, 2,25 ммоль, 49% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: 5-бром-4-(дифторметил)-2-метилпиридин



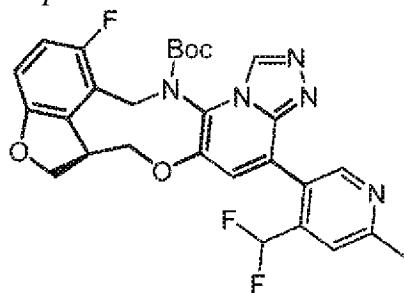
К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метилизоникотинальдегида (450 мг, 2,25 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляют DAST (798 мг, 4,95 ммоль, 654 мкл, 2,20 экв.) при -78°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Смесь подщелачивают насыщенным водным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=7-8$ и смесь экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =1/0-3/1). 5-бром-4-(дифторметил)-2-метилпиридин (210 мг, 946 мкмоль, 42% выход) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 8,66 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,79 (т, $J=54,4$ Гц, 1H), 2,58 (с, 3H).

Стадия 5: 4-(дифторметил)-2-метил-5-(трибутилстаннил)пиридин



К раствору 5-бром-4-(дифторметил)-2-метилпиридина (190 мг, 856 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 377 мкл, 1,10 экв.) при -78°C под азотом и смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч под N_2 . Трибутил(хлор)станнан (836 мг, 2,57 ммоль, 691 мкл, 3,00 экв.) добавляют к смеси под атмосферой азота при -78°C и полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч под N_2 . Смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (5,00 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (5,00 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и затем концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/ EtOAc =1/0-1/1). 4-(дифторметил)-2-метил-5-(трибутилстаннил)пиридин (120 мг, 278 мкмоль, 32% выход) получают в виде желтого масла.

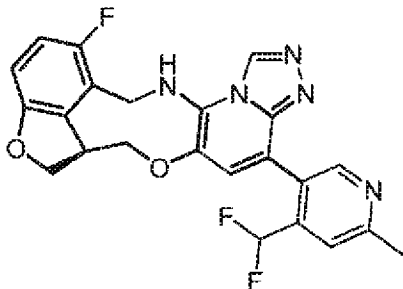
Стадия 6: трет-бутил (S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 4-(дифторметил)-2-метил-5-(трибутилстаннил)пиридина (120 мг, 278 мкмоль, 1,00 экв.) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (136 мг, 278 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют CuI (21,2 мг, 111 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (23,5 мг, 555 мкмоль, 11,4 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (32,1 мг, 27,8 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под N_2 . Полученную смесь

перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc=0/1). трет-Бутил (S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

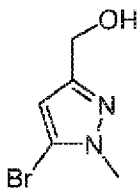
*Стадия 7: (S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*



К трет-бутил (S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (150 мг, 271 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (3,00 мл) при 20°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). ВЭЖХ анализ показывает недостаточную чистоту. Продукт дополнительно очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (FA). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (20,9 мг, 45,5 мкмоль, 16% выход, 98,6% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,61 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,05 (т, J=54,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=10,0, 8,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,96-4,87 (м, 1H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,58-4,42 (м, 2H), 4,20 (дд, J=9,6, 3,4 Гц, 1H), 4,07-3,96 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 2,59 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 454,2 (M+H).

Пример 98: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамин

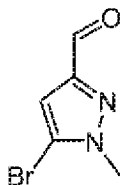
Стадия 1: (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанол



К раствору метил 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (5,20 г, 23,7 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200 мл) добавляют DIBAL-H (1,00 М, 47,5 мл, 2,00 экв.) при -65°C под N₂ и перемешивают при -65°C в течение 1 ч. ТСХ (Петролейный эфир/Этилацетат=3/1)

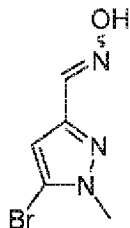
показывает завершение реакции. Смесь добавляют по каплям в насыщ. водн. тартрат калия натрия (200 мл), перемешивают в течение 0,5 ч при 20°C, затем экстрагируют ДХМ (200 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанол (4,50 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид



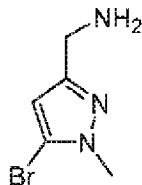
К раствору (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (4,50 г, 23,6 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляют DMP (20,0 г, 47,1 ммоль, 14,6 мл, 2,00 экв.) при 0°C, перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают ЖХСД (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-0/1). 5-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид (2,70 г, 14,3 ммоль, 60% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид оксим



К раствору 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (1,00 г, 5,29 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют гидроксилamina гидрохлорид (735 мг, 10,6 ммоль, 2,00 экв.), TEA (2,14 г, 21,2 ммоль, 2,95 мл, 4,00 экв.) при 20°C и смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. ТСХ (Петролейный эфир/Этилацетат=3/1) показывает завершение реакции. Вода (5,00 мл) добавляют к раствору, и смесь экстрагируют ДХМ (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид оксим (1,15 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

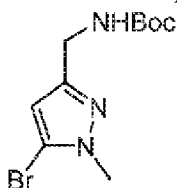
Стадия 4: (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамин



К раствору 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида оксима (1,00 г, 4,90 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (10,0 мл) добавляют Zn (3,21 г, 49,0 ммоль, 10,0 экв.) при 20°C и смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. MeOH (10,0 мл) добавляют к раствору, который затем фильтруют и фильтрат концентрируют. 1,20 г неочищенного (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамина (AcOH соль), включающего (1-метил-1Н-пиразол-3-

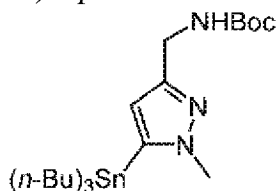
ил)метанамина получают в виде желтого масла.

Стадия 5: трет-бутил ((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамат



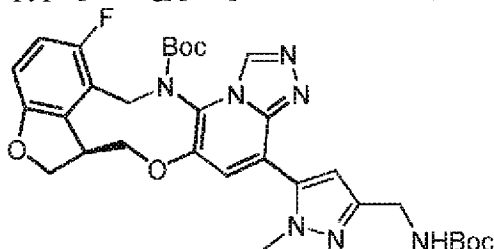
К раствору (5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанамина (1,20 г, 4,80 ммоль, 1,00 экв., HOAc) в ДХМ (20,0 мл) добавляют ТЕА (3,88 г, 38,4 ммоль, 5,34 мл, 8,00 экв.), (Boc)₂O (1,57 г, 7,20 ммоль, 1,65 мл, 1,50 экв.) при 20°C, затем смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают ЖХСД (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). трет-Бутил ((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамат (300 мг, 1,03 ммоль, 21% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 6: трет-бутил ((1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамат



К раствору трет-бутил ((5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамата (250 мг, 862 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют n-BuLi (2,50 М, 689 мкл, 2,00 экв.) при -65°C под N₂ и реакционную смесь перемешивают при -65°C в течение 0,5 ч. Sn(n-Bu)₃Cl (1,12 г, 3,45 ммоль, 927 мкл, 4,00 экв.) добавляют к раствору при -65°C и смесь перемешивают при -65°C в течение 1 ч под N₂. ЖХМС показала завершение реакции. Насыщ. водн. NH₄Cl (4,00 мл) добавляют к раствору, затем смесь экстрагируют EtOAc (4,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют. трет-Бутил ((1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамат (430 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

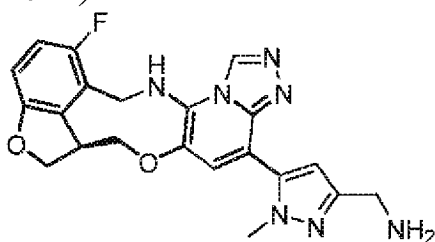
Стадия 7: трет-бутил (S)-4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил ((1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)метил)карбамат (430 мг, 859 мкмоль, 1,92 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (220 мг, 448 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют LiCl

(1,90 мг, 44,8 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (8,53 мг, 44,8 мкмоль, 0,100 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (51,7 мг, 44,8 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C и смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N₂. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь концентрируют. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (260 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

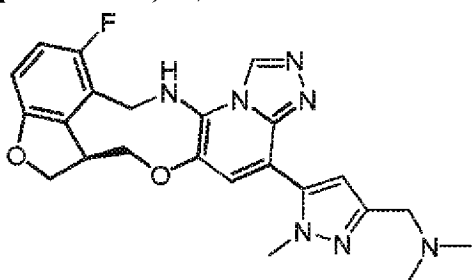
Стадия 8: (S)-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамин



Раствор трет-бутил (S)-4-(3-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 161 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (1,50 мл) и ДХМ (3,00 мл) перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют. Смесь очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 10%-45%, 10 мин). Фракцию продувают досуха потоком азота для удаления большей части MeCN и водную фазу лиофилизируют.

(S)-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамин (45,0 мг, 98,0 мкмоль, 60% выход, 99,7% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,51 (с, 1H), 7,98-7,89 (м, 1H), 6,93 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,19 (шд, J=14,7 Гц, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,80-4,71 (м, 1H), 4,63 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,32 (шдд, J=9,6, 3,0 Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,13-4,02 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 3,83 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,2 (M+H).

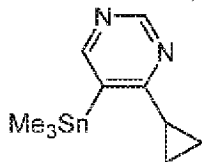
Пример 99: (S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N, N-диметилметанамин



К раствору (S)-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамина (86,1 мг, 161 мкмоль, 1,00 экв., ТФК) в MeOH (3,00 мл) добавляют AcOH (96,6 мкг, 1,61 мкмоль, 0,0920 мл, 0,0100 экв.), формальдегид (26,1 мг, 322 мкмоль, 23,9 мкл, 2,00 экв.) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. NaBH₃CN (20,2 мг, 321 мкмоль, 2,00 экв.) добавляют к раствору при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют. Смесь очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 5%-35%, 10 мин), фракцию продувают досуха потоком азота для удаления большей части MeCN и водную фазу лиофилизируют. (S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N,N-диметилметанамин (35,0 мг, 69,7 мкмоль, 43% выход, 96,7% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,56 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,94 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,70 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,22 (д, J=14,9 Гц, 1H), 4,98 (шд, J=15,0 Гц, 1H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,33 (шдд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 4,12-4,03 (м, 1H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,96 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 450,2 (M+H).

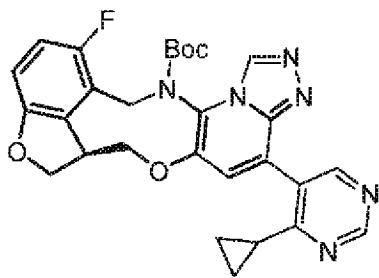
Пример 100: (S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 4-циклопропил-5-(триметилстаннил)пиримидин



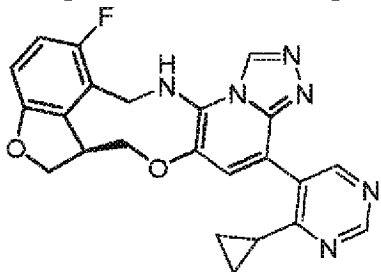
Смесь 5-бром-4-циклопропилпиримидина (200 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (658 мг, 2,01 ммоль, 417 мкл, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (116 мг, 100 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (8,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под атмосферой азота. 4-циклопропил-5-(триметилстаннил)пиримидин (284 мг, 1,00 ммоль, 99% выход) получают в виде желтой жидкости в диоксане (8,00 мл), который применяют сразу на следующей стадии.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Смесь трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (164 мг, 335 мкмоль, 1,00 экв.), 4-циклопропил-5-(триметилстаннил)пиримидина (284 мг, 1,00 ммоль, 3,00 экв.), LiCl (28,4 мг, 669 мкмоль, 13,7 мкл, 2,00 экв.), CuI (25,5 мг, 134 мкмоль, 0,400 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (38,7 мг, 33,5 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (8,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и затем смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь разбавляют водой (3,00 мл) и экстрагируют EtOAc (3,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3,00 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=3:1). трет-Бутил (S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, 283 мкмоль, 84% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

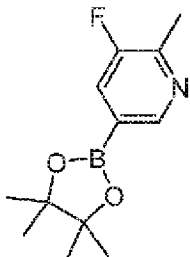


К HFIP (4,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, 283 мкмоль, 1,00 экв.) при 20°C, затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют. Смесь очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*30 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 28%-48%, 10 мин). Получают 50,0 мг продукта, который затем очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 10%-45%, 10 мин). (S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (33,6 мг, 77,4 мкмоль, 27% выход, 99,2% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,61 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,02-6,92 (м, 1H), 6,70 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 4,98-4,89 (м, 1H), 4,86-4,74 (м,

1H), 4,59-4,43 (м, 2H), 4,21 (шдд, J=9,1, 3,4 Гц, 1H), 4,11-3,99 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,10 (шд, J=3,5 Гц, 2H), 0,95 (шдд, J=7,6, 2,8 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 431,1 (M+H).

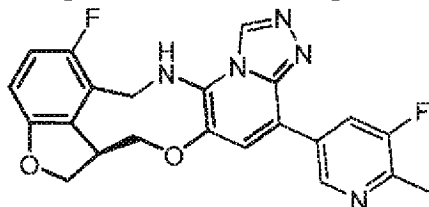
Пример 101: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



К раствору 5-бром-3-фтор-2-метилпиридина (100 мг, 526 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (200 мг, 789 мкмоль, 1,50 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют KOAc (103 мг, 1,05 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (38,5 мг, 52,6 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C, перемешивают при 100°C в течение 2 ч под N₂. Смесь концентрируют. 3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (124 мг, неочищенный) получают в виде черного масла.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

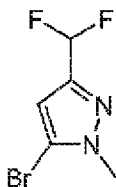


К раствору 3-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (96,9 мг, 409 мкмоль, 2,00 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазолина (80,0 мг, 205 мкмоль, 1,00 экв.), 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилина дихлорпалладия (14,5 мг, 20,5 мкмоль, 14,5 мкл, 0,100 экв.) в EtOH (4,00 мл) и воде (0,400 мл) добавляют KOAc (40,1 мг, 409 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C и реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Остаток растворяют в MeOH (3,00 мл) и диоксид кремния-тиол (100 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤ 0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Смесь фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%-50%, 8 мин). Фракцию продувают досуха потоком азота для удаления большей части MeCN и водную фазу лиофилизируют, затем продукт растворяют

в MeOH (10,0 мл) и вода (3,00 мл). Водн. HCl (2,00 мл, 1,00 M) добавляют к раствору, который затем лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (23,8 мг, 50,1 мкмоль, 24% выход, 96,3% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц $\delta=\text{ч./млн.}$ 9,63 (с, 1H), 8,96 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,51 (дд, $J=9,7, 1,2$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,92 (дд, $J=10,1, 8,8$ Гц, 1H), 6,69 (дд, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,87-4,78 (м, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 4,35 (дд, $J=9,7, 2,9$ Гц, 1H), 4,12-3,95 (м, 2H), 2,76 (д, $J=2,4$ Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,0 (M+H).

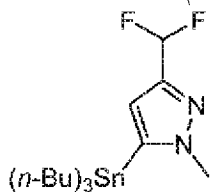
Пример 102: (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол



К раствору 5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида (300 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляют DAST (512 мг, 3,17 ммоль, 419 мкл, 2,00 экв.) при -78°C . Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенного водного NaHCO_3 (3,00 мл), концентрируют при пониженном давлении для удаления ДХМ и экстрагируют EtOAc (2,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (3,00 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразола (300 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

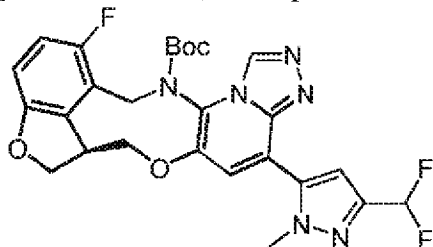
Стадия 2: 3-(дифторметил)-1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол



К раствору 5-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразола (290 мг, 1,37 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 M, 715 мкл, 1,30 экв.) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляют трибутил(хлор)станнан (1,79 г, 5,50 ммоль, 1,48 мл, 4,00 экв.) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает, что 5-бром-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Реакционную смесь гасят добавлением насыщенным водным NH_4Cl (5,00 мл). Слой ТГФ отделяют и водный слой экстрагируют EtOAc (3,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5,00 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и

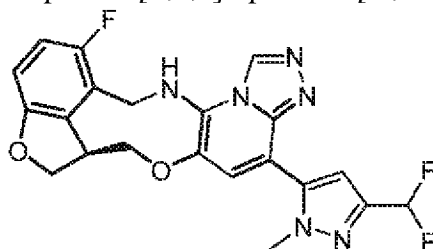
концентрируют при пониженном давлении с получением 3-(дифторметил)-1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразола (570 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3: трет-бутил (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Смесь 3-(дифторметил)-1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразола (560 мг, 1,33 ммоль, 2,50 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (261 мг, 532 мкмоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (61,5 мг, 53,2 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (40,5 мг, 213 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (45,1 мг, 1,06 ммоль, 21,8 мкл, 2,00 экв.) в диоксане (10,0 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C. Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (230 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



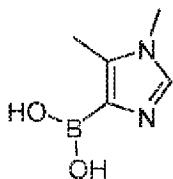
К HFIP (5,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (200 мг, 369 мкмоль, 1,00 экв.) при 20°C, смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь растворяют в ДМСО (5,00 мл). Смесь очищают нейтральной *преп*-ВЭЖХ (колонок: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 35%-60%, 10 мин). Фракцию лиофилизируют. 70 мг неочищенного продукта получают и растворяют в ДМСО (5,00 мл). Полученный образец очищают кислой *преп*-ВЭЖХ. (колонок: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 20%-60%, 10 мин). (S)-4-(3-(дифторметил)-1-

метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (58,3 мг, 126 мкмоль, 34% выход, 95,9% чистота) получают лиофилизацией в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,46 (с, 1Н), 7,75 (шт, J=6,2 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,00 (т, J=54,8 Гц, 1Н), 6,99-6,93 (м, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 6,70 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1Н), 4,96-4,88 (м, 1Н), 4,86-4,76 (м, 1Н), 4,60-4,45 (м, 2Н), 4,24-4,17 (м, 1Н), 4,10-3,98 (м, 1Н), 3,93-3,88 (м, 1Н), 3,87 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): *m/z* 443,1 (M+H).

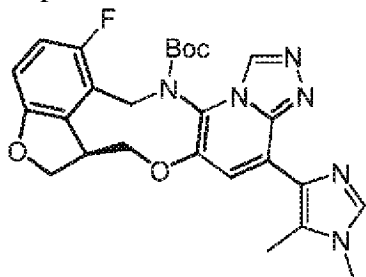
Пример 103: (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: (1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)бороновая кислота



К раствору 4-бром-1,5-диметил-1Н-имидазола (800 мг, 4,57 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6,00 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 3,66 мл, 2,00 экв.) при 0°C под N₂. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Затем триизопропил борат (2,58 г, 13,7 ммоль, 3,15 мл, 3,00 экв.) добавляют к смеси при 0°C и перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (5,00 мл) при 0°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 1% - 20%, 10 мин). (1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)бороновую кислоту (450 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

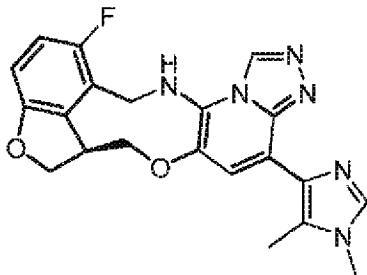
*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (197 мг, 401 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют (1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)бороновую кислоту (280 мг, 2,00 ммоль, 5,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ ДХМ комплекс (65,3 мг, 80,0 мкмоль, 0,200 экв.), воду (0,500 мл) и Na₂CO₃ (106 мг, 1,00 ммоль, 2,98 мкл, 2,50 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/MeOH=10/1). трет-Бутил (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-

12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (80,0 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

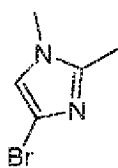
*Стадия 3: (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*



Смесь трет-бутил (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (80,0 мг, 158 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA) - АЦН]; В%: 10% - 35%, 10 мин). (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (9,50 мг, 20,8 мкмоль, 13% выход, 99,1% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,38 (шс, 1Н), 7,63 (шс, 1Н), 7,41-7,26 (м, 2Н), 6,94 (т, J=9,6 Гц, 1Н), 6,67 (дд, J=3,6, 8,8 Гц, 1Н), 4,88 (шдд, J=5,6, 15,1 Гц, 1Н), 4,75 (шдд, J=6,8, 14,8 Гц, 1Н), 4,56-4,47 (м, 2Н), 4,28-4,21 (м, 2Н), 4,02 (шс, 1Н), 3,90-3,78 (м, 1Н), 3,59 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,16 (M+H).

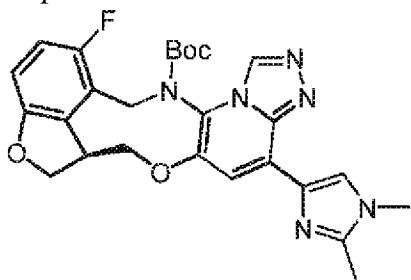
Пример 104: (S)-4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 4-бром-1,2-диметил-1Н-имидазол



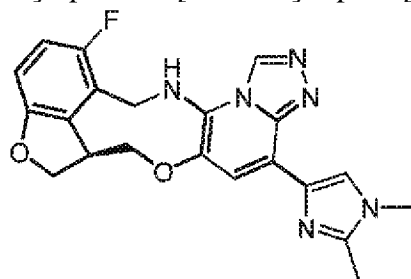
К раствору 5-бром-2-метил-1Н-имидазола (2,00 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.) и MeI (2,12 г, 14,9 ммоль, 928 мкл, 1,20 экв.) в ДМФ (10,0 мл) добавляют K₂CO₃ (3,78 г, 27,3 ммоль, 2,20 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (30,0 мл), экстрагируют этилацетатом (15,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат:Метанол=20:1). 4-бром-1,2-диметил-1Н-имидазол (500 мг, 2,86 ммоль, 23% выход) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 6,97 (с, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 2,31 (с, 3Н).

Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Смесь 4-бром-1,2-диметил-1H-имидазола (60,0 мг, 343 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (Пр. 16; 241 мг, 344 мкмоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (17,6 мг, 34,4 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (1,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Этилацетат/Метанол=5/1). трет-Бутил (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (90,0 мг, 178 мкмоль, 51% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

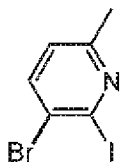
Стадия 3: (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (90,0 мг, 178 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (3,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (15,5 мг, 34,1 мкмоль, 19% выход, 97,5% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 9,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,88 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 6,64 (дд, $J=8,7, 3,8$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,93 (шс, 1H), 4,74 (шд, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=9,7, 3,0$ Гц, 1H), 4,09-3,99 (м, 1H), 3,95 (шд, $J=10,3$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,73 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,1 (M+H).

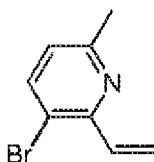
Пример 105: (S)-4-(2-(диформетил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-бром-2-йод-6-метилтиридин



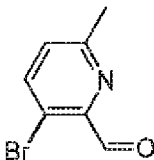
К раствору I_2 (5,43 г, 21,4 ммоль, 4,31 мл, 2,00 экв.), CuI (2,65 г, 13,9 ммоль, 1,30 экв.), изопентила нитрита (1,88 г, 16,0 ммоль, 2,16 мл, 1,50 экв.) в $MeCN$ (30,0 мл) добавляют 3-бром-6-метилпиридин-2-амин (2,00 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.) при $0^\circ C$. Смесь перемешивают при $60^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят Na_2SO_3 ~30,0 г при $20^\circ C$ и затем фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-10/1). 3-бром-2-йод-6-метилпиридин (1,60 г, 5,37 ммоль, 50% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 3-бром-6-метил-2-винилтиридин



Смесь 3-бром-2-йод-6-метилпиридина (1,60 г, 5,37 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетрамethyl-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (744 мг, 4,83 ммоль, 820 мкл, 0,900 экв.), Na_2CO_3 (1,14 г, 10,7 ммоль, 2,00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (196 мг, 269 мкмоль, 0,0500 экв.) в диоксане (20,0 мл) и воде (2,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при $20^\circ C$, и смесь перемешивают при $80^\circ C$ в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-10/1). 3-бром-6-метил-2-винилпиридин (600 мг, 3,03 ммоль, 56% выход) получают в виде желтого масла.

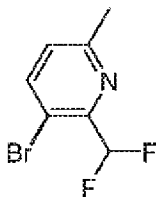
Стадия 3: 3-бром-6-метилтиколинальдегид



Озон барботируют в раствор 3-бром-6-метил-2-винилпиридина (600 мг, 3,03 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (35,0 мл) при $-78^\circ C$ в течение 0,5 ч. После того, как избыток O_3 продувают O_2 , Me_2S (2,82 г, 45,5 ммоль, 3,34 мл, 15,0 экв.) добавляют к смеси при $20^\circ C$. Смесь перемешивают при $20^\circ C$ в течение 8 ч. ЖХ-МС показывает, что 3-бром-6-метил-2-винилпиридин был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Смесь концентрируют и вода (10,0 мл) добавляют к раствору. Смесь экстрагируют $EtOAc$ (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г

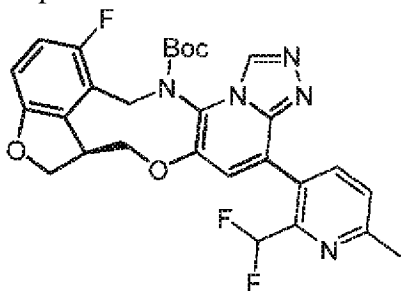
SepaFlash® Silica Flash Колонка, Элюент 0~11% Этилацетат/Петролейный эфир градиент @ 40 мл/мин). 3-бром-6-метилпиридинальдегид (250 мг, 1,25 ммоль, 41% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: 3-бром-2-(дифторметил)-6-метилпиридин



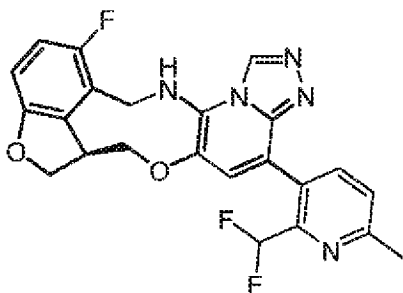
К раствору 3-бром-6-метилпиридинальдегида (250 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (4,00 мл) добавляют DAST (403 мг, 2,50 ммоль, 330 мкл, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Холодную воду (2,00 мл) добавляют к раствору, затем смесь экстрагируют EtOAc (3,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=5/1). 3-бром-2-(дифторметил)-6-метилпиридин (100 мг, 450 мкмоль, 36% выход) получают в виде желтой камеди.

Стадия 5: трет-бутил (S)-4-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Смесь 3-бром-2-(дифторметил)-6-метилпиридина (70,0 мг, 315 мкмоль, 1,00 экв.), трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (221 мг, 315 мкмоль, 1,00 экв.) и Pd(t-Bu₃P)₂ (16,1 мг, 31,5 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (1,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 100°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/3). трет-Бутил (S)-4-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (80,0 мг, 145 мкмоль, 45% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

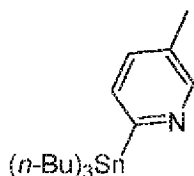
Стадия 6: (S)-4-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-4-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (80,0 мг, 145 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 5 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). ¹H ЯМР показывает недостаточную чистоту. Продукт далее очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (18,0 мг, 38,0 мкмоль, 26% выход, 95,6% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (с, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (шт, J=6,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (шт, J=9,6 Гц, 1H), 6,83 (т, J=54,8 Гц, 1H), 6,72-6,65 (м, 1H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,82-4,71 (м, 1H), 4,52 (шт, J=9,4 Гц, 1H), 4,44 (шс, 1H), 4,19 (шдд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 4,02 (шс, 1H), 3,91-3,79 (м, 1H), 2,57 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 454,1 (M+H).

Пример 106: (S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

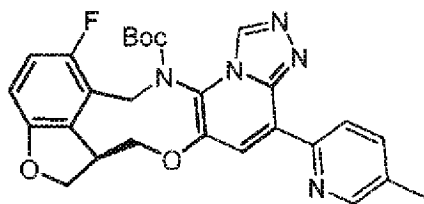
Стадия 1: 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин



К раствору 2-бром-5-метилпиридина (1,00 г, 5,81 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 2,81 мл, 1,21 экв.) при -70°C под N₂. Смесь перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч. Трибутил(хлор)станнан (2,84 г, 8,72 ммоль, 2,35 мл, 1,50 экв.) добавляют к смеси при -70°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (10,0 мл) при 20°C и экстрагируют ПЭ (15,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 20/1). 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (500 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

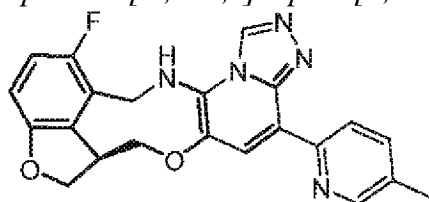
Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют 5-метил-2-(трибутилстаннил)пиридин (311 мг, 814 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 9,99e-2 экв.) и LiCl (40,0 мг, 944 мкмоль, 19,3 мкл, 2,32 экв.), CuI (30,0 мг, 158 мкмоль, 3,87e-1 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/3). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (100 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

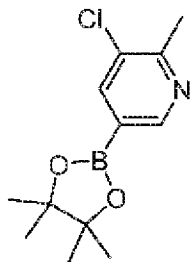


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (100 мг, 199 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 10% - 35%, 10 мин). (S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (38,0 мг, 84,1 мкмоль, 42% выход, 97,3% чистота, HCl) получают в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,65 (шс, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,26 (шс, 1H), 8,10 (шс, 1H), 6,91 (шт, J=9,4 Гц, 1H), 6,67 (шдд, J=8,4, 3,0 Гц, 1H), 5,18 (шс, 1H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,81 (шс, 1H), 4,64 (шт, J=8,9 Гц, 1H), 4,33 (шд, J=9,2 Гц, 1H), 4,07 (шс, 2H), 2,51 (шс, 3H). ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,93 (шс, 1H), 8,96 (шс, 1H), 8,66 (шс, 2H), 8,44 (шс, 1H), 8,02 (шс, 1H), 7,09-6,94 (м, 1H), 6,74 (шд, J=6,0 Гц, 1H), 4,95 (шс, 2H), 4,57 (шд, J=9,2 Гц, 2H), 4,24 (шд, J=7,2 Гц, 1H), 4,11 (шс, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 2,40 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,0 (M+H).

Пример 107: (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-

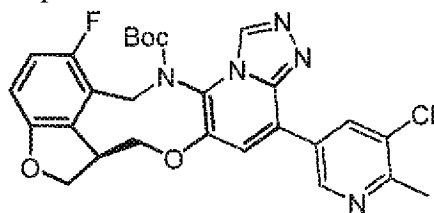
тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



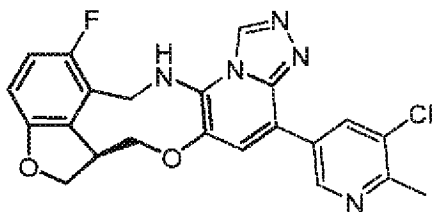
К 5-бром-3-хлор-2-метилпиридину (150 мг, 727 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (369 мг, 1,45 ммоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (53,2 мг, 72,7 мкмоль, 0,100 экв.), KOAc (143 мг, 1,45 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C. Затем смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (200 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



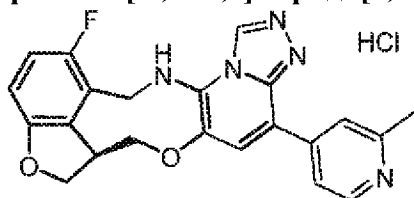
К 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридину (155 мг, 611 мкмоль, 2,00 экв.) в EtOH (3,00 мл) и воде (0,600 мл) добавляют KOAc (89,9 мг, 916 мкмоль, 3,00 экв.), 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (21,6 мг, 30,5 мкмоль, 21,6 мкл, 0,100 экв.) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=0:1). трет-Бутил (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (120 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (120 мг, 223 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *prep*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (30,4 мг, 68,8 мкмоль, 30% выход, 99,1% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,81 (с, 1Н), 9,09 (с, 1Н), 8,97 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 6,90 (т, J=9,4 Гц, 1Н), 6,66 (дд, J=8,5, 3,6 Гц, 1Н), 5,19 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 5,09-4,93 (м, 1Н), 4,89-4,76 (м, 1Н), 4,62 (т, J=9,2 Гц, 1Н), 4,42-4,28 (м, 1Н), 4,19-3,90 (м, 2Н), 2,93 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 438,1/440,0 (M+H)/(M+3).

Пример 108: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

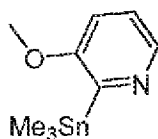


Смесь (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина (90,0 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.), (2-метил-4-пиридил)бороновой кислоты (47,3 мг, 345 мкмоль, 1,50 экв.), 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилина дихлорпалладия (16,3 мг, 23,0 мкмоль, 16,3 мкл, 0,100 экв.), KOAc (45,0 мг, 459 мкмоль, 1,99 экв.) в EtOH (5,00 мл) и воде (0,500 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и смесь перемешивают при 80°C в течение 8 ч под атмосферой азота. Остаток растворяют в MeOH (5,00 мл) и диоксид кремния-тиол (200 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 15%-40%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу

лиофилизуют. (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (54,3 мг, 123 мкмоль, 53% выход, 99,4% чистота, HCl соль) получают в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,61 (с, 1H), 8,68 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,44 (шд, J=6,2 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 6,90 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,21 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,98 (шд, J=14,6 Гц, 1H), 4,80 (шс, 1H), 4,62 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 4,32 (шд, J=7,7 Гц, 1H), 4,14-3,91 (м, 2H), 2,83 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 404,2 (M+H).

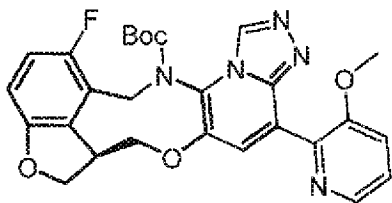
Пример 109: (S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин



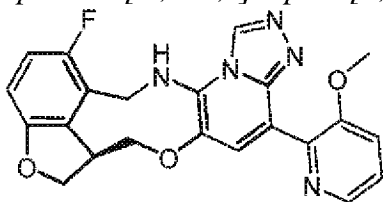
К раствору 2-бром-3-метоксипиридина (400 мг, 2,13 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (246 мг, 213 мкмоль, 0,100 экв.) и триметил(триметилстаннил)станнан (1,39 г, 4,25 ммоль, 882 мкл, 2,00 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. ЖХ-МС не показывает оставшийся 2-бром-3-метоксипиридин. Несколько новых пиков показаны на ЖХ-МС и желаемый m/s был определен. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат собирают. 3-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин (578 мг, неочищенный) растворяют в диоксане (6,00 мл) и используют сразу на следующей стадии.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют 3-метокси-2-(триметилстаннил)пиридин (578 мг, 2,13 ммоль, 5,22 экв.) в диоксане (6,00 мл), Pd(PPh₃)₄ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (38,8 мг, 204 мкмоль, 0,500 экв.) и LiCl (34,5 мг, 814 мкмоль, 16,7 мкл, 2,00 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (85,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

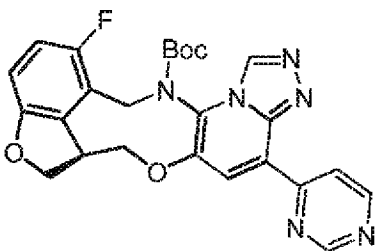
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (85,0 мг, 164 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 20% - 50%, 10 мин). (S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (23,0 мг, 48,9 мкмоль, 29% выход, 97,0% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 10,13 (с, 1H), 9,18 (шт, J=6,0 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,42-8,34 (м, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,4, 4,8 Гц, 1H), 7,02 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=8,4, 4,0 Гц, 1H), 5,06-4,92 (м, 2H), 4,54 (шт, J=9,2 Гц, 2H), 4,29-4,22 (м, 1H), 4,16 (шс, 1H), 4,00 (шс, 1H), 3,99 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,0 (M+H).

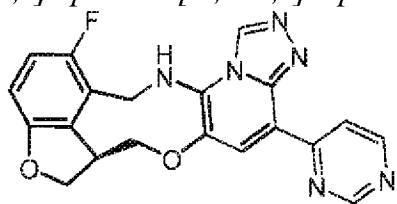
Пример 110: (S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (140 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют 4-(трибутилстаннил)пиримидин (210 мг, 569 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (32,9 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (24,2 мг, 571 мкмоль, 11,7 мкл, 2,00 экв.) и CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (140 мг, неочищенный) получают в виде зеленого твердого вещества.

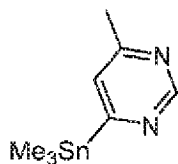
Стадия 2: Пример 151: (S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (140 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (5,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (4,00 мл), смесь очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 25%-40%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (36,2 мг, 84,8 мкмоль, 29% выход, 100% чистота, HCl соль) получают в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,95 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,01 (шс, 1H), 8,88 (шд, J=5,3 Гц, 1H), 8,67 (с, 2H), 6,98 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 5,17-4,91 (м, 2H), 4,69-4,51 (м, 2H), 4,24 (дд, J=9,2, 4,1 Гц, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 391,1 (M+H).

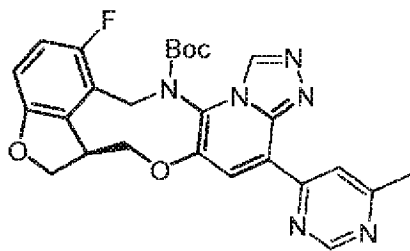
Пример 111: (S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 4-метил-6-(триметилстаннил)пиримидин



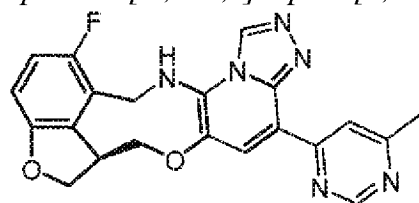
К 4-бром-6-метилпиримидину (200 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют триметил(триметилстаннил)станнан (757 мг, 2,31 ммоль, 479 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (134 мг, 116 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что 4-бром-6-метилпиримидин был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Полученный раствор 4-метил-6-(триметилстаннил)пиримидина (297 мг, неочищенный) используют сразу на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К 4-метил-6-(триметилстаннил)пиримидину (297 мг, 1,16 ммоль, 2,84 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.), CuI (31,0 мг, 163 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (34,5 мг, 814 мкмоль, 16,7 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат (180 мг, неочищенный) получают в виде коричневого масла.

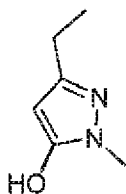
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилату (180 мг, 357 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *prep*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин (24,9 мг, 55,9 мкмоль, 15% выход, 98,9% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц. δ=ч./млн. 9,60 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 6,94 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,76-6,66 (м, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 5,03 (шс, 2H), 4,70-4,60 (м, 1H), 4,42-4,28 (м, 1H), 4,19-3,95 (м, 2H), 2,74 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,1 (M+H).

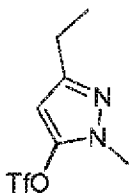
Пример 112: (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин

Стадия 1: 3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ол



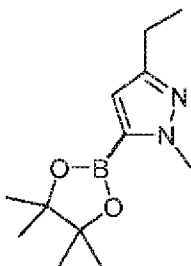
Смесь метил 3-оксопентаноата (5,00 г, 38,4 ммоль, 4,76 мл, 1,00 экв.), метилгидразина (1,86 г, 16,2 ммоль, 2,13 мл, 0,420 экв.), HCl (12,0 М, 160 мкл, 0,0500 экв.) в EtOH (100 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г SepaFlash® Silica Flash колонка, элюент 0~20% Этилацетат/Петролейный эфир градиент @ 50 мл/мин). 3-Этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ол (1,90 г, 15,1 ммоль, 39% выход) получают в виде светло-красного твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 10,67 (шс, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,37 (шс, 3H), 2,34 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,06 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадия 2: 3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил трифторметансульфонат



К раствору 3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ола (500 мг, 3,96 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (1,70 г, 4,76 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют DIPEA (1,02 г, 7,93 ммоль, 1,38 мл, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash колонка, элюент 0~20% Этилацетат/Петролейный эфир градиент @ 30 мл/мин). 3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил трифторметансульфонат (700 мг, 2,71 ммоль, 68% выход) получают в виде бесцветного масла.

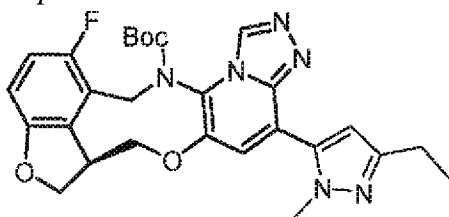
Стадия 3: 3-этил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



Смесь 3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ила трифторметансульфоната (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (740 мг, 2,91 ммоль, 1,50 экв.), KOAc (570 мг, 5,81 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (142 мг, 194 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (15,0 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 90°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/1). 3-этил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (260 мг, 1,10 ммоль, 56% выход) получают в виде светло-желтого твердого вещества.

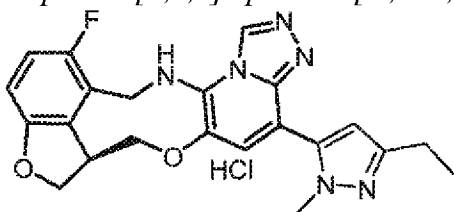
Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-

дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Смесь 3-этил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (127 мг, 538 мкмоль, 1,20 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (220 мг, 448 мкмоль, 1,00 экв.), Na₂CO₃ (94,9 мг, 895 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (32,8 мг, 44,8 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (5,00 мл) и воде (0,500 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (110 мг, 211 мкмоль, 47% выход) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 5: (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

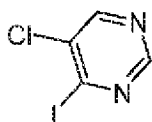


К раствору трет-бутил (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (110 мг, 211 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,50 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (HCl условия). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (36,6 мг, 79,9 мкмоль, 37% выход, 99,8% чистота, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,56 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 6,93 (дд, J=10,0, 8,8 Гц, 1Н), 6,69 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1Н), 6,54 (с, 1Н), 5,22 (д, J=14,8 Гц, 1Н), 4,97 (шд, J=14,7 Гц, 1Н), 4,83-4,72 (м, 1Н), 4,63 (т, J=9,5 Гц, 1Н), 4,32 (дд, J=9,7, 3,4 Гц, 1Н), 4,12-4,00 (м, 1Н), 3,97-3,86 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н), 2,76 (кв, J=7,6 Гц, 2Н), 1,33 (т, J=7,6 Гц, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,1 (M+H).

Пример 113: (S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

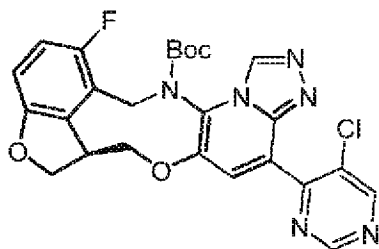
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-хлор-4-йодпиримидин



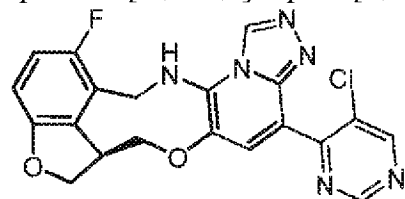
К раствору 5-хлорпиримидин-4-амин (760 мг, 5,87 ммоль, 1,00 экв.) и CH_2I_2 (3,14 г, 11,7 ммоль, 946 мкл, 2,00 экв.) в MeCN (15,0 мл) добавляют изопентил нитрит (1,51 г, 12,9 ммоль, 1,74 мл, 2,20 экв.) в MeCN (3,00 мл) под атмосферой азота при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. Затем смесь перемешивают при 60°C в течение 36 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=9/1). 5-Хлор-4-йодпиримидин (570 мг, 2,37 ммоль, 40% выход) получают в виде светло-желтого твердого вещества.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.), 5-хлор-4-йодпиримидина (137 мг, 570 мкмоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (14,6 мг, 28,6 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (5,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/3). трет-Бутил (S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (125 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

*Стадия 3: (S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*

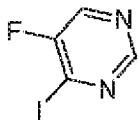


Смесь трет-бутил (S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-

карбоксилата (125 мг, 238 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (5,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показала низкое превращение. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ (5,00 мл) и ТФК (2,00 мл) при 25°C под атмосферой азота и смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 10%-30%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (22,0 мг, 46,9 мкмоль, 19% выход, 98,3% чистота, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,65 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 6,95 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 5,28 (шд, J=14,7 Гц, 1H), 5,05 (шд, J=14,7 Гц, 2H), 4,65 (шт, J=9,4 Гц, 1H), 4,35 (шд, J=7,2 Гц, 1H), 4,12 (шс, 1H), 3,98 (шс, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 425,0/427,0 (M+H)/(M+3).

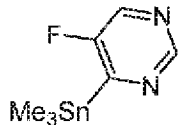
Пример 114: (S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-фтор-4-йодпиримидин



К раствору 5-фторпиримидин-4-амина (250 мг, 2,21 ммоль, 1,00 экв.) и CH₂I₂ (1,18 г, 4,42 ммоль, 357 мкл, 2,00 экв.) в MeCN (2,00 мл) добавляют изопентилнитрит (570 мг, 4,87 ммоль, 655 мкл, 2,20 экв.) в MeCN (0,500 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Затем смесь нагревают до 60°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=10/1). 5-фтор-4-йодпиримидин (80,0 мг, 357 мкмоль, 16% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

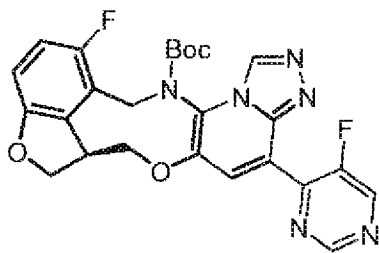
Стадия 2: 5-фтор-4-(триметилстаннил)пиримидин



Смесь 5-фтор-4-йодпиримидина (80,0 мг, 357 мкмоль, 1,00 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (234 мг, 715 мкмоль, 148 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (41,3 мг, 35,7 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (3,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 100°C в течение 1 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что 5-фтор-4-йодпиримидин был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. 5-фтор-4-(триметилстаннил)пиримидин (93,2 мг, неочищенный) в 3,00 мл диоксана применяют непосредственно на следующей стадии.

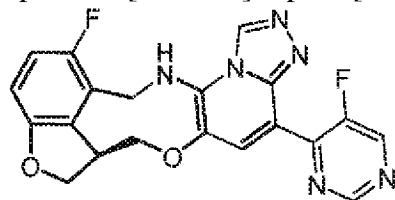
Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



Смесь 5-фтор-4-(триметилстаннил)пиримидина (93,2 мг, 357 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (176 мг, 358 мкмоль, 1,00 экв.), LiCl (22,7 мг, 535 мкмоль, 11,0 мкл, 1,50 экв.), CuI (34,0 мг, 179 мкмоль, 0,500 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (41,3 мг, 35,7 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (1,00 мл) дегазируют и продувают азотом в течение 3 раза при 20°C и смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/Метанол=10/1). трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (80,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

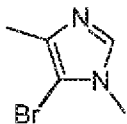
Стадия 4: (S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (75,0 мг, 148 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (19,6 мг, 43,7 мкмоль, 29% выход, 99,2% чистота, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,62 (с, 1H), 9,14 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=10,3, 8,8 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,8, 3,9 Гц, 1H), 5,36-5,24 (м, 1H), 5,13-4,94 (м, 2H), 4,70-4,58 (м, 1H), 4,43-4,30 (м, 1H), 4,17-4,09 (м, 1H), 4,06-3,89 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 409,0 (M+H).

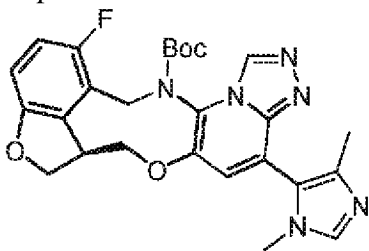
Пример 115: (S)-4-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-бром-1,4-диметил-1Н-имидазол



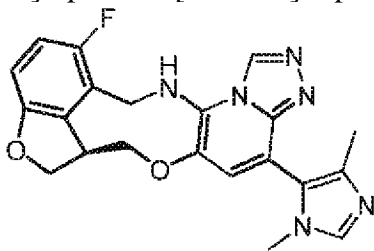
К раствору NaH (745 мг, 18,6 ммоль, 60% чистота, 1,20 экв.) в ТГФ (12,5 мл) добавляют 5-бром-4-метил-1Н-имидазол (2,50 г, 15,5 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (12,5 мл) при 0°C и смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. К реакционной смеси добавляют MeI (3,31 г, 23,3 ммоль, 1,45 мл, 1,50 экв.) по каплям при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят добавлением воды (10,0 мл) и экстрагируют EtOAc (20,0 мл * 5). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=0:1). 5-Бром-1,4-диметил-1Н-имидазол (540 мг, 3,09 ммоль, 19% выход) получают в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 7,47 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,19 (с, 3H).

Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Реакцию проводят в двух партиях. Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 143 мкмоль, 1,10 экв.), 5-бром-1,4-диметил-1Н-имидазола (68,0 мг, 389 мкмоль, 3,00 экв.), Pd(*t*-Bu₃P)₂ (13,3 мг, 26,0 мкмоль, 0,201 экв.) в диоксане (5,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под атмосферой азота. Партии объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (5,00 мл) и диоксид кремния-тиол (300 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 40%-65%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. трет-Бутил (S)-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (13 мг, 25,7 мкмоль, 9% выход) получают в виде бесцветного масла.

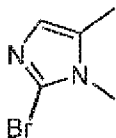
Стадия 3: (S)-4-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-4-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (13,0 мг, 25,7 мкмоль, 1,00 экв.) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-оле (1,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и смесь перемешивают при 100°C в течение 36 ч под атмосферой азота. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДХМ (2,00 мл) и ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 526 экв.) добавляют по каплям при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 1%-20%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. Полученный продукт объединяют с другой партией 5 мг. ¹H ЯМР показывает недостаточную чистоту. Продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 15%-45%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (10,1 мг, 22,7 мкмоль, 88% выход, 99,6% чистота, HCl соль) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,57 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,4, 3,7 Гц, 1H), 5,23 (шд, J=14,6 Гц, 1H), 4,97 (шд, J=15,0 Гц, 1H), 4,79 (шс, 1H), 4,63 (шт, J=9,3 Гц, 1H), 4,31 (шд, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (шс, 1H), 3,92 (шд, J=10,6 Гц, 1H), 3,70 (шс, 3H), 2,24 (шс, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,0 (M+H).

Пример 116: (S)-4-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

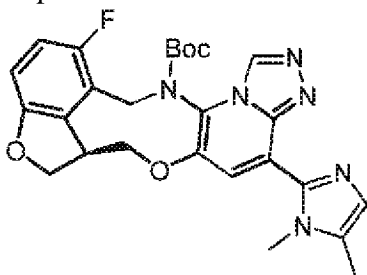
Стадия 1: 2-бром-1,5-диметил-1H-имидазол



Проводят две параллельные реакции. К раствору 2-бром-5-метил-1H-имидазола (600 мг, 3,73 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8,00 мл) добавляют NaNH (298 мг, 7,45 ммоль, 60% чистота, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч под атмосферой

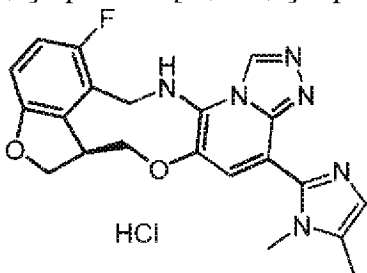
азота. MeI (1,06 г, 7,45 ммоль, 464 мкл, 2,00 экв.) добавляют к смеси при 0°C, и смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает, что 2-бром-5-метил-1Н-имидазол был полностью потреблен и определяет желаемую массу. ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/1) показывает, что образовались два новых пятна. Партии объединяют, воду (10,0 мл) добавляют и смесь экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 2-Бром-1,5-диметил-1Н-имидазол (450 мг, 2,57 ммоль, 34% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К смеси трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляют 2-бром-1,5-диметил-1Н-имидазол (99,8 мг, 570 мкмоль, 2,00 экв.), CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (24,2 мг, 570 мкмоль, 11,7 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (7,00 мл) и очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 25%-45%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. трет-Бутил (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (140 мг, 253 мкмоль, 88% выход, формиат) получают в виде зеленого твердого вещества.

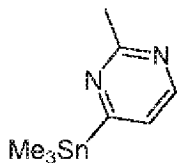
Стадия 3: (S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-4-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (140 мг, 253 мкмоль, 1,00 экв., FA) в HFIP (8,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (5,00 мл). Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 15%-55%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. Полученный продукт растворяют в воде (2,00 мл), затем HCl (12,0 M, 0,0100 мл) добавляют к смеси и раствор повторно лиофилизируют. (S)-4-(1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (17,1 мг, 38,4 мкмоль, 15% выход, 99,4% чистота, HCl соль) получают в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD+1 капля HCl в D₂O 400 МГц δ=ч./млн. 9,80 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,05-6,86 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,27 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 5,09 (шс, 1H), 4,81 (шс, 1H), 4,65 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,33 (шд, J=6,7 Гц, 1H), 4,15 (шс, 1H), 3,99 (шс, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,49 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 407,1 (M+H).

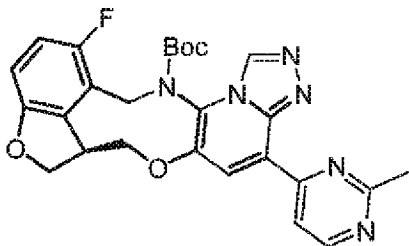
Пример 117: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 2-метил-4-(триметилстаннил)пиримидин



К раствору 4-бром-2-метилпиримидина (250 мг, 1,44 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляют триметил(триметилстаннил)станнан (946 мг, 2,89 ммоль, 599 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (167 мг, 145 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. ЖХ-МС показывает, что 4-бром-2-метилпиримидин был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Полученный раствор 2-метил-4-(триметилстаннил)пиримидин применяют непосредственно на следующей стадии.

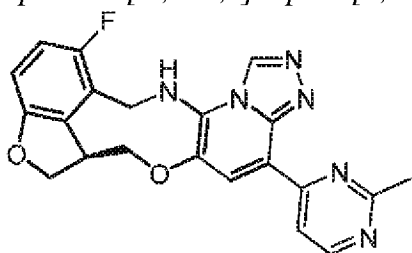
*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат*



К раствору 2-метил-4-(триметилстаннил)пиримидина (157 мг, 611 мкмоль, 2,00

экв.) в диоксане (8,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (35,3 мг, 30,6 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (23,3 мг, 122 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (25,9 мг, 611 мкмоль, 12,5 мкл, 2,00 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:Этилацетат=0:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (154 мг, неочищенный) получают в виде коричневого масла.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

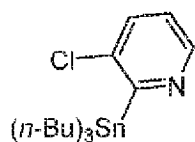


К HFIP (2,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (154 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (5,00 мл). Суспензию очищают нейтральной *преп*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge ВЕН C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 20%-50%, 8 мин). Продукт выделяют лиофилизацией. Продукт (30,0 мг) получают в виде желтого твердого вещества с недостаточной чистотой. Продукт растворяют в ДМСО (5,00 мл). Суспензию дважды очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 25%-37%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (21,1 мг, 46,9 мкмоль, 15% выход, 97,9% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,63 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,87 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,94 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1H), 5,33 (шд, J=14,4 Гц, 1H), 5,04 (шс, 2H), 4,66 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 4,36 (шс, 1H), 4,11 (шс, 1H), 4,06-3,91 (м, 1H), 2,99 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,0 (M+H).

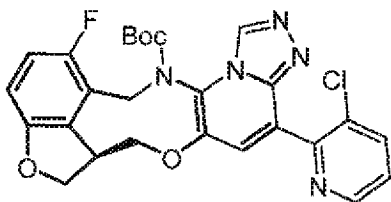
Пример 118: (S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-хлор-2-(трибутилстанил)пиридин



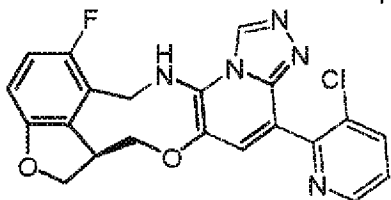
К раствору 2-бром-3-хлорпиридина (6,00 г, 31,2 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 13,7 мл, 1,10 экв.) при -78°C под азотом и смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Трибутил(хлор)станнан (20,3 г, 62,4 ммоль, 16,8 мл, 2,00 экв.) добавляют к смеси под атмосферой азота при -78°C и полученную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч под N_2 . Смесь гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl (30,0 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (30,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ/EtOAc=1/0-3/1) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают нейтральной *преп*-ВЭЖХ. 3-Хлор-2-(трибутилстаннил)пиридин (80,0 мг, 199 мкмоль, 6,37е-1% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 3-хлор-2-(трибутилстаннил)пиридина (73,8 мг, 183 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (90,0 мг, 183 мкмоль, 1,00 экв.), CuI (14,0 мг, 73,3 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (15,5 мг, 366 мкмоль, 7,50 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21,2 мг, 18,3 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под N_2 . Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , ПЭ/EtOAc=0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (90,0 мг, 172 мкмоль, 93% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин HCl

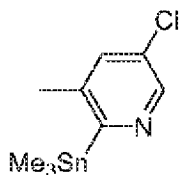


К трет-бутил (S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (90,0 мг, 172 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 25°C и смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (HCl). (S)-4-(3-Хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-

7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (25,3 мг, 53,7 мкмоль, 31% выход, 97,7% чистота, HCl соль) получают в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц $\delta=\text{ч./млн.}$ 9,57 (с, 1Н), 8,53 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,68 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 6,98-6,86 (м, 1Н), 6,69 (дд, $J=8,6, 3,9$ Гц, 1Н), 5,21 (д, $J=14,8$ Гц, 1Н), 4,97 (шд, $J=14,3$ Гц, 1Н), 4,84-4,78 (м, 1Н), 4,64 (т, $J=9,3$ Гц, 1Н), 4,34 (дд, $J=9,8, 3,1$ Гц, 1Н), 4,13-3,91 (м, 2Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 424,0 (M+H).

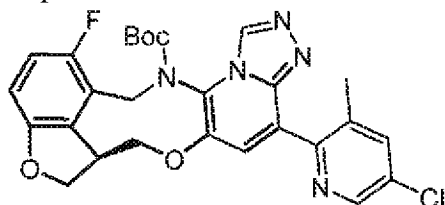
Пример 119: (S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-хлор-3-метил-2-(триметилстаннил)пиридин



Смесь 2-бром-5-хлор-3-метилпиридина (150 мг, 727 мкмоль, 1,00 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (476 мг, 1,45 ммоль, 301 мкл, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (84,0 мг, 72,7 мкмоль, 0,100 экв.) в диоксане (5,00 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза и смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Полученный раствор 5-хлор-3-метил-2-(триметилстаннил)пиридин применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

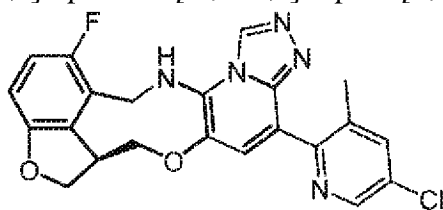
*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Смесь 5-хлор-3-метил-2-(триметилстаннил)пиридина (211 мг, 727 мкмоль, 2,38 экв.) в диоксане (5,00 мл), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (19,4 мг, 458 мкмоль, 9,37 мкл, 1,50 экв.) и CuI (29,1 мг, 153 мкмоль, 0,500 экв.) дегазируют и продувают азотом 3 раза и затем смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/1). трет-Бутил (S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (127 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-

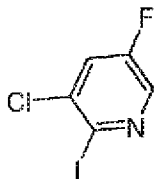
7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (120 мг, 223 мкмоль, 1,00 экв.) в ТФК (2,00 мл) и ДХМ (4,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 1 ч под атмосферой азота. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04%НCl)-АЦН]; В%: 20%-45%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (17,1 мг, 36,0 мкмоль, 16% выход, 99,9% чистота, HCl соль) получают в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,54 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,94 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,21 (д, J=14,8 Гц, 1H), 5,00 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,77 (шд, J=5,0 Гц, 1H), 4,63 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1H), 4,17-4,03 (м, 1H), 4,02-3,89 (м, 1H), 2,50 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 438,0 (M+H).

Пример 120: (S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

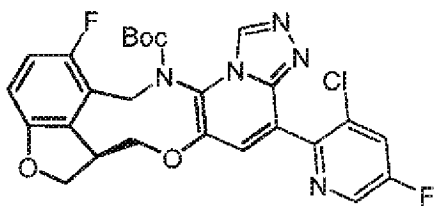
Стадия 1: 3-хлор-5-фтор-2-йодпиридин



К раствору 3-хлор-5-фторпиридин-2-амин (450 мг, 3,07 ммоль, 1,00 экв.) и CuI (1,17 г, 6,14 ммоль, 2,00 экв.) в MeCN (8,00 мл) добавляют изопентил нитрит (791 мг, 6,76 ммоль, 910 мкл, 2,20 экв.) в MeCN (2,00 мл) при 0°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, воду (10,0 мл) добавляют к фильтрату. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=10/1). 3-Хлор-5-фтор-2-йодпиридин (230 мг, 893 мкмоль, 29% выход) получают в виде белого твердого вещества.

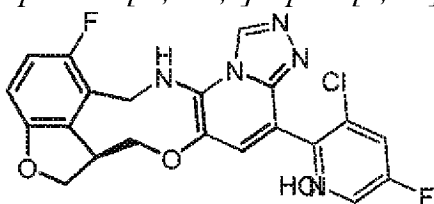
Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-

7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К смеси трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (6,00 мл) добавляют 3-хлор-5-фтор-2-йодпиридин (147 мг, 570 мкмоль, 2,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (24,2 мг, 570 мкмоль, 11,7 мкл, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (80,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

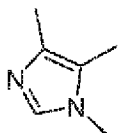


Смесь трет-бутил (S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (80,0 мг, 148 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (5,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (4,00 мл). Суспензию очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 20%-45%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (12,5 мг, 26,1 мкмоль, 17% выход, 99,8% чистота, HCl) получают в виде зеленого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,52 (с, 1Н), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,51 (с, 1Н), 8,05 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1Н), 6,92 (т, J=9,6 Гц, 1Н), 6,68 (дд, J=8,7, 3,6 Гц, 1Н), 5,20 (д, J=15,0 Гц, 1Н), 4,98 (шд, J=15,0 Гц, 1Н), 4,76 (шс, 1Н), 4,61 (т, J=9,5 Гц, 1Н), 4,31 (дд, J=9,7, 3,1 Гц, 1Н), 4,06 (шд, J=9,7 Гц, 1Н), 3,97-3,89 (м, 1Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 442,0 (M+H).

Пример 121: (S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-

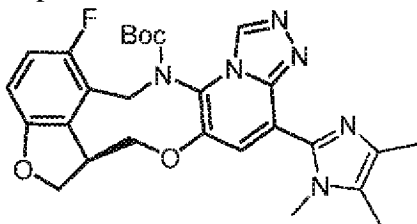
тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин

Стадия 1: 1,4,5-триметил-1Н-имидазол



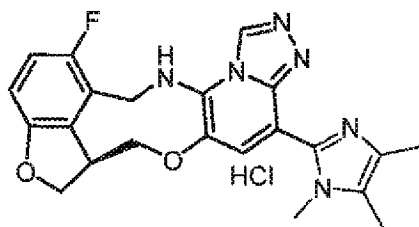
К раствору 4,5-диметил-1Н-имидазола (500 мг, 3,77 ммоль, 1,00 экв., HCl) в ТГФ (8,00 мл) добавляют NaH (377 мг, 9,43 ммоль, 60% чистота, 2,50 экв.) при 20°C под N₂. Смесь перемешивают при 20°C в течение 0,5 ч. MeI (500 мг, 3,52 ммоль, 219 мкл, 0,934 экв.) добавляют к смеси при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (2,00 мл) при 0°C и смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃вода+10 mM NH₄HCO₃) - АЦН]; В%: 1% - 15%, 10 мин). 1,4,5-триметил-1Н-имидазол (300 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) и EtOH (1,00 мл) в микроволновой пробирке с мешалкой добавляют 1,4,5-триметил-1Н-имидазол (100 мг, 908 мкмоль, 2,23 экв.), Pd(OAc)₂ (24,0 мг, 107 мкмоль, 0,263 экв.), PPh₃ (56,0 мг, 214 мкмоль, 0,524 экв.) и Na₂CO₃ (129 мг, 1,22 ммоль, 3,00 экв.) под аргоном. Пробирку герметично закрывают силиконовой мембраной и подвергают облучению микроволнами при 150°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилат (100 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

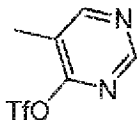
*Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин*



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1H-имидазол-2-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 192 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (1,00 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 20% - 40%, 10 мин). (S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1H-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (65,0 мг, 141 мкмоль, 73% выход, 99,4% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,58 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,00-6,89 (м, 1H), 6,70 (дд, J=8,7, 4,8 Гц, 1H), 5,23 (д, J=14,8 Гц, 1H), 5,00 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,78 (шс, 1H), 4,65 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=9,8, 3,2 Гц, 1H), 4,14-4,04 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,39 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,0 (M+H).

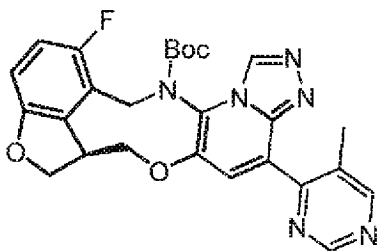
Пример 122: (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 5-метилпиримидин-4-ил трифторметансульфонат



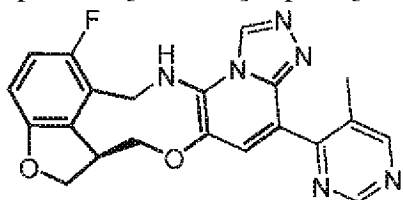
К перемешиваемому раствору 5-метилпиримидин-4-ола (300 мг, 2,72 ммоль, 1,00 экв.) и ДИПЭА (704 мг, 5,45 ммоль, 949 мкл, 2,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляют 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (1,17 г, 3,27 ммоль, 1,20 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. К смеси добавляют воду (10,0 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc=10/1). 5-Метилпиримидин-4-ил трифторметансульфонат (240 мг, 991 мкмоль, 36% выход) получают в виде желтого масла.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К 5-метилпиримидин-4-ил трифторметансульфонату (240 мг, 992 мкмоль, 3,48 экв.) и трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (24,2 мг, 570 мкмоль, 11,7 мкл, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (33,0 мг, 28,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ/ЕtОAc=0/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (120 мг, 238 мкмоль, 83% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

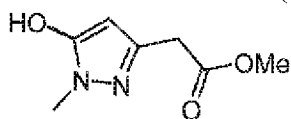
Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (120 мг, 238 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (4,00 мл) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (34,4 мг, 76,2 мкмоль, 32% выход, 97,6% чистота, HCl соль) получают в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,57 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,03-6,89 (м, 1H), 6,72 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 5,27 (д, J=15,0 Гц, 1H), 5,04 (шд, J=15,6 Гц, 1H), 4,85-4,78 (м, 1H), 4,65 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=9,7, 3,5 Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 2,65 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,0 (M+H).

Пример 123: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол

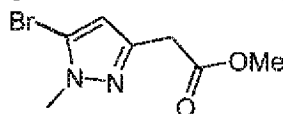
Стадия 1: метил 2-(5-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)ацетат



Метилгидразин (6,61 г, 57,4 ммоль, 7,56 мл, 40,0% в воде, 1,00 экв.) добавляют к диметил 3-оксопентандиоату (10,0 г, 57,4 ммоль, 8,26 мл, 1,00 экв.) в MeOH (100 мл) при 20°C, во время чего температура реакции возрастает до 65°C. После завершения добавления, смесь перемешивают в течение еще 2 ч и NaOMe (10,3 г, 57,4 ммоль, 30,0% в

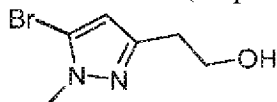
MeOH, 1,00 экв.) затем добавляют при 65°C. Реакционную смесь является слегка экзотермической. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 4 ч. ТСХ (Петролейный эфир:Этилацетат=0:1) показывает отсутствие диметил 3-оксопентандиоата и определяет одно основное новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя, и остаток растворяют в воде (40,0 мл). После подкисления ледяной уксусной кислотой до pH=5 смесь экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в EtOAc (30,0 мл) и фильтруют, фильтровальную лепешку сушат и собирают. Метил 2-(5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетат (4,50 г, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: метил 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетат



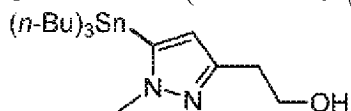
Проводят двенадцать параллельных реакций. К раствору метил 2-(5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетата (100 мг, 588 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (4,00 мл) добавляют POBr₃ (842 мг, 2,94 ммоль, 299 мкл, 5,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Все партии объединяют и гасят добавлением насыщ. водн. NaHCO₃ (50,0 мл) при 0°C. Затем смесь экстрагируют EtOAc (70,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). Метил 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетат (1,20 г, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

Стадия 3: 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-ол



К раствору метил 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетата (600 мг, 2,57 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют DIBAL-H (1,00 М, 9,01 мл, 3,50 экв.) при 0°C под N₂. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (5,00 мл) при 0°C и смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/EtOH=1/0 до 20/1). 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-ол (200 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

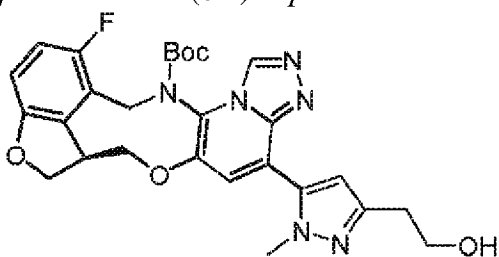
Стадия 4: 2-(1-метил-5-(трибутилстанил)-1H-пиразол-3-ил)этан-1-ол



К раствору 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-ола (200 мг, 975 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют n-BuLi (2,50 М, 819 мкл, 2,10 экв.) при -70°C под N₂.

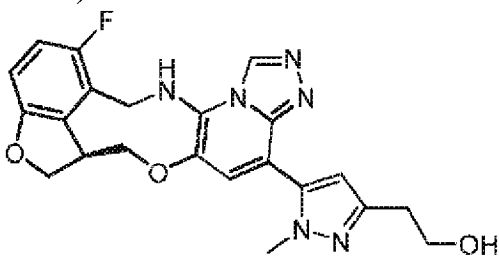
Смесь перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч. Трибутил(хлор)станнан (476 мг, 1,46 ммоль, 393 мкл, 1,50 экв.) добавляют к смеси при -70°C , которую затем перемешивают при -70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят добавлением насыщ. водн. KF (1,00 мл) при 0°C . Смесь экстрагируют МТБЭ (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. 2-(1-Метил-5-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол (350 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости.

*Стадия 5: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют 2-(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол (338 мг, 814 мкмоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 0,100 экв.), CuI (31,0 мг, 162 мкмоль, 0,400 экв.) и LiCl (34,5 мг, 814 мкмоль, 16,7 мкл, 2,00 экв.) при 20°C под N_2 . Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (120 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

*Стадия 6: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол*

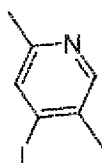


Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (120 мг, 224 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge BEH C18 100 * 30 мм * 10 мкм;

подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - АЦН]; В%: 20% - 45%, 10 мин). (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол (53,0 мг, 120 мкмоль, 53% выход, 99,1% чистота) получают в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц δ =ч./млн. 9,44 (с, 1Н), 7,64 (шт, $J=6,4$ Гц, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 6,96 (дд, $J=10,1, 8,8$ Гц, 1Н), 6,69 (дд, $J=8,6, 4,0$ Гц, 1Н), 6,39 (с, 1Н), 4,96-4,87 (м, 1Н), 4,84-4,72 (м, 1Н), 4,66 (т, $J=5,2$ Гц, 1Н), 4,59-4,45 (м, 2Н), 4,21 (дд, $J=9,6, 3,6$ Гц, 1Н), 4,09-3,98 (м, 1Н), 3,93-3,82 (м, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 3,65 (дт, $J=7,2, 5,4$ Гц, 2Н), 2,70 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 437,0 (M+H).

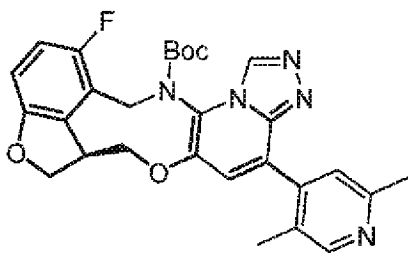
Пример 124: (S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 4-йод-2,5-диметилпиридин



К раствору 2,5-диметилпиридин-4-амин (500 мг, 4,09 ммоль, 1,00 экв.), CuI (1,01 г, 5,32 ммоль, 1,30 экв.) в MeCN (10,0 мл) добавляют изопентил нитрит (719 мг, 6,14 ммоль, 826 мкл, 1,50 экв.) в MeCN (5,00 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 to 10/1). 4-Йод-2,5-диметилпиридин (320 мг, 1,37 ммоль, 33% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

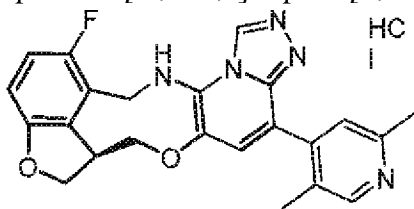
*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору 4-йод-2,5-диметилпиридина (73,1 мг, 314 мкмоль, 1,10 экв.) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пр. 16; 200 мг, 285 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) добавляют CuI (21,7 мг, 114 мкмоль, 0,400 экв.), LiCl (24,2 мг, 571 мкмоль, 11,7 мкл, 2,00 экв.) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (33,0 мг, 28,6 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C , затем смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N_2 . Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO_2 , ПЭ:EtOAc=0:1). трет-Бутил (S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат

(70,0 мг, 135 мкмоль, 47% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

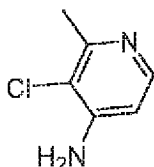
Стадия 3: (S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (70,0 мг, 135 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C, смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч под N₂. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (24,7 мг, 54,3 мкмоль, 40% выход, 99,7% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,59 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 6,95 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 6,71 (шдд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 5,24 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 4,85 (шс, 1H), 4,65 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 4,33 (шдд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 4,08 (шд, J=8,6 Гц, 1H), 3,94 (шт, J=10,8 Гц, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 418,0 (M+H).

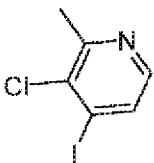
Пример 125: (S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-хлор-2-метилпиридин-4-амин



К раствору 2-метилпиридин-4-амина (3,00 г, 27,7 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (20,0 мл) добавляют NCS (4,07 г, 30,5 ммоль, 1,10 экв.) в MeCN (10,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 3-хлор-2-метилпиридин-4-амин (2,01 г, 14,1 ммоль, 50% выход) получают в виде серого твердого вещества.

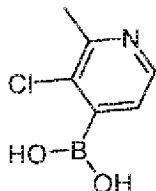
Стадия 2: 3-хлор-4-йод-2-метилпиридин



К раствору 3-хлор-2-метилпиридин-4-амина (2,01 г, 14,1 ммоль, 1,00 экв.), CuI (3,49

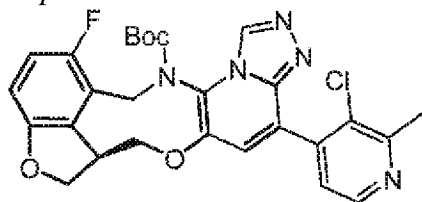
г, 18,3 ммоль, 1,30 экв.) в MeCN (20,0 мл) добавляют изопентил нитрит (2,48 г, 21,2 ммоль, 2,85 мл, 1,50 экв.) в MeCN (10,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч под N₂. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 to 10/1). 3-хлор-4-йод-2-метилпиридин (350 мг, 1,38 ммоль, 9% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)бороновая кислота



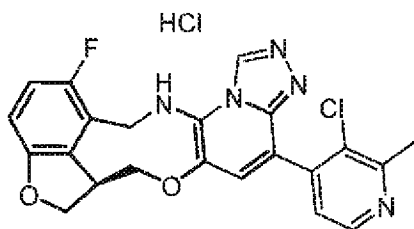
К раствору 3-хлор-4-йод-2-метилпиридину (350 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5,00 мл) при -78°C добавляют n-BuLi (2,50 М, 829 мкл, 1,50 экв.). Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. и к смеси добавляют триизопропилборат (779 мг, 4,14 ммоль, 952 мкл, 3,00 экв.) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч под N₂. Реакционную смесь гасят добавлением MeOH (2,00 мл) при -78°C, реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. (3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)бороновую кислоту (235 мг, неочищенная) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору (3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (235 мг, 1,37 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и воде (0,500 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (222 мг, 452 мкмоль, 0,330 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (10,0 мг, 13,7 мкмоль, 0,0100 экв.) и NaHCO₃ (230 мг, 2,74 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N₂. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:3). трет-Бутил (S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (72,0 мг, 134 мкмоль, 9% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

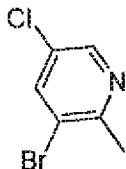
Стадия 5: (S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (70,0 мг, 130 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 20°C, смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N₂. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (15,9 мг, 32,9 мкмоль, 25% выход, 98,0% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,56 (шс, 1H), 8,67 (шд, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (шс, 1H), 7,79 (шд, J=5,5 Гц, 1H), 6,95 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 6,71 (шдд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,24 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,99 (шд, J=14,5 Гц, 1H), 4,80 (шс, 1H), 4,65 (шт, J=9,5 Гц, 1H), 4,34 (шдд, J=9,8, 3,2 Гц, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 2,85 (шс, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 438,1 (M+H).

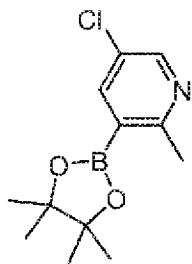
Пример 126: (S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 3-бром-5-хлор-2-метилпиридин



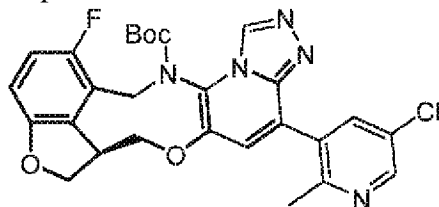
К раствору 5-бром-6-метилпиридин-3-амин (2,00 г, 10,7 ммоль, 1,00 экв.) и CuCl (2,12 г, 21,4 ммоль, 511 мкл, 2,00 экв.) в MeCN (20,0 мл) добавляют изопентилнитрит (3,13 г, 26,7 ммоль, 3,60 мл, 2,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N₂. ЖХМС показала завершение реакции. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-10/1) с получением 3-бром-5-хлор-2-метилпиридина (850 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2: 5-хлор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



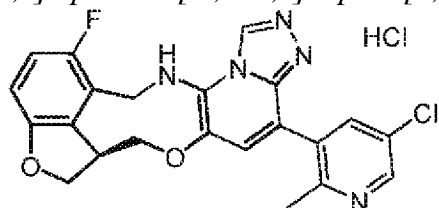
К раствору 3-бром-5-хлор-2-метилпиридина (600 мг, 2,91 ммоль, 1,00 экв.) и Pin_2B_2 (886 мг, 3,49 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (7,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (213 мг, 291 мкмоль, 0,100 экв.) и KOAc (570 мг, 5,81 ммоль, 2,00 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под N_2 . Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 5-хлор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (2,00 г, неочищенный) в виде черного твердого вещества.

Стадия 3: трет-бутил (S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.) и 5-хлор-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (310 мг, 1,22 ммоль, 6,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) и воде (0,800 мл) добавляют Na_2CO_3 (43,2 мг, 407 мкмоль, 2,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14,9 мг, 20,4 мкмоль, 0,100 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N_2 . Смесь объединяют с другими партиями (из 100 мг трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата). Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир:Этилацетат=1:1) с получением трет-бутил (S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 4: (S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

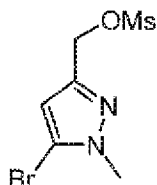


К раствору трет-бутил (S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-

7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 279 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 48,4 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (43,6 мг, 90,5 мкмоль, 32% выход, 98,4% чистота, HCl) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 10,03 (с, 1H), 8,85 (шс, 1H), 8,65 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,07-6,96 (м, 1H), 6,74 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 5,09-4,95 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,57 (шт, J=9,4 Гц, 2H), 4,24 (дд, J=9,7, 3,6 Гц, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 2,38 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 438,1 (M+H).

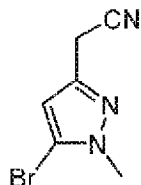
Пример 127: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин

Стадия 1: (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил метансульфонат



К раствору (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (1,80 г, 9,42 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20,0 мл) добавляют ТЕА (1,43 г, 14,1 ммоль, 1,97 мл, 1,50 экв.) и MsCl (2,16 г, 18,9 ммоль, 1,46 мл, 2,00 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Насыщенный раствор NaHCO₃ добавляют к смеси для доведения pH до нейтрального. Затем смесь экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 4). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5,00 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. 5-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метил метансульфонат (2,20 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

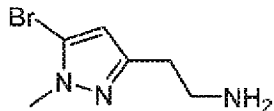
Стадия 2: 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрил



Реакцию проводят в 10 параллельных партиях. К 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилметансульфонату (220 мг, 817 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (2,00 мл) добавляют TMSCN (122 мг, 1,23 ммоль, 154 мкл, 1,51 экв.) и ФТБА (1,00 М, 1,23 мл, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. 10 партий объединяют. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с последующим добавлением воды (20,0

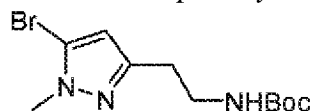
мл). Смесь экстрагируют EtOAc (20,0 мл * 5). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:1). 2-(5-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрил (740 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-амин



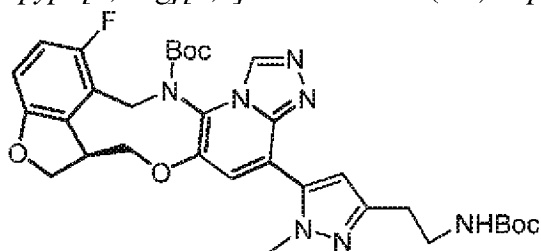
К 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрилу (800 мг, 4,00 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют ВН₃.ТГФ (1,00 М, 24,0 мл, 6,00 экв.) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч под атмосферой азота. MeOH (10,0 мл) добавляют к смеси. Смесь концентрируют под пониженным давлением. 2-(5-Бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-амин (800 мг, неочищенный) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 4: трет-бутил (2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этил)карбамат



К 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-амину (800 мг, 3,92 ммоль, 1,00 экв.) и Boc₂O (1,71 г, 7,84 ммоль, 1,80 мл, 2,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляют TEA (792 мг, 7,83 ммоль, 1,09 мл, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:1). трет-Бутил (2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этил)карбамат (430 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

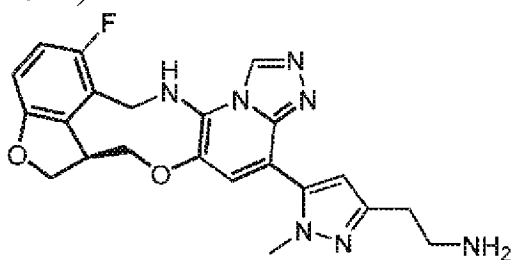
Стадия 5: трет-бутил (S)-4-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К трет-бутил (2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этил)карбамату (182 мг, 599 мкмоль, 1,50 экв.) и трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (280 мг, 399 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,00 мл) добавляют палладий тритрет-бутилфосфан (20,4 мг, 39,9 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает частичное превращение. Смесь перемешивают при 80°C в течение дополнительных 2 ч. ЖХ-МС показывает незавершенное превращение. трет-Бутил (2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этил)карбамат (50,0 мг, 164 мкмоль, 4,12e-1 экв.) и палладий тритрет-бутилфосфан

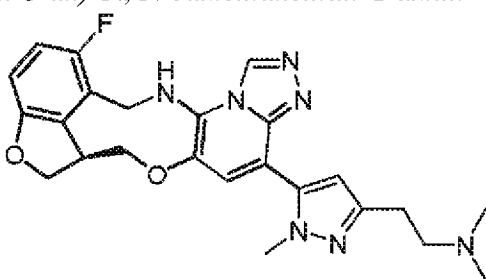
(20,4 мг, 39,9 мкмоль, 0,100 экв.) добавляют к смеси. Смесь перемешивают при 100°C в течение 1 ч. ЖХ-МС показывает завершенное превращение. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, EtOAc). трет-Бутил (S)-4-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (120 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 6: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-амин



К трет-бутил (S)-4-(3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилату (120 мг, 189 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (462 мг, 4,05 ммоль, 0,300 мл, 21,5 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. ДИПЭА добавляют к смеси для доведения pH до 7-8. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Продукт (90,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 7: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин

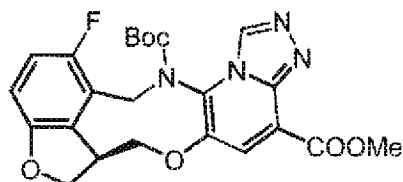


Реакцию проводят в 7 параллельных партиях. К (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-амину (20,0 мг, 45,9 мкмоль, 1,00 экв.) и формальдегиду (18,6 мг, 230 мкмоль, 17,1 мкл, 5,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляют AcOH (2,76 мг, 45,9 мкмоль, 2,63 мкл, 1,00 экв.) при 20°C. NaBH₃CN (5,77 мг, 91,9 мкмоль, 2,00 экв.) добавляют к каждой смеси и перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Партии объединяют. Смесь концентрируют. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (основные условия) с получением продукта в виде свободного основания. К продукту

добавляют водный HCl (0,05 мл, 37%) и полученную соль лиофилизируют. (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин (13,6 мг, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 9,58 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 6,91 (дд, $J=10,0$, 8,9 Гц, 1Н), 6,68 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1Н), 6,52 (с, 1Н), 5,19 (д, $J=14,8$ Гц, 1Н), 5,01-5,00 (м, 1Н), 4,99 (шс, 1Н), 4,76 (шд, $J=6,2$ Гц, 1Н), 4,62 (т, $J=9,5$ Гц, 1Н), 4,31 (дд, $J=9,7$, 3,1 Гц, 1Н), 4,15-4,01 (м, 1Н), 3,97-3,87 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 3,53 (т, $J=7,3$ Гц, 2Н), 3,16 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,97 (с, 6Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 464,3 (M+H).

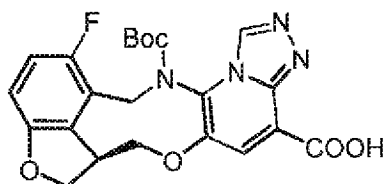
Пример 128: (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 14-(трет-бутил) 4-метил (S)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4,14(8Н)-дикарбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (4,50 г, 9,16 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (200 мл) добавляют TEA (9,27 г, 91,6 ммоль, 12,8 мл, 10,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (670 мг, 916 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C, перемешивают при 60°C в течение 12 ч под CO (50 ф./кв.д.). ТСХ (Петролейный эфир/Этилацетат=0/1) показала завершение реакции. Смесь концентрируют и вода (50,0 мл) и EtOAc (50,0 мл) добавляют к раствору. Коричневый осадок отфильтровывают и сушат с получением 14-(трет-бутил) 4-метил (S)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4,14(8Н)-дикарбоксилата (3,8 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества.

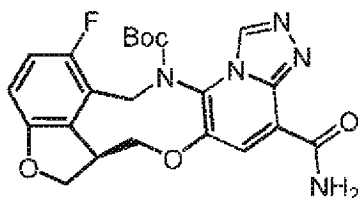
Стадия 2: (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоновая кислота



К раствору 14-(трет-бутил) 4-метил (S)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4,14(8Н)-дикарбоксилата (4,10 г, 8,72 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (60,0 мл), воде (20,0 мл) и ТГФ (60,0 мл) добавляют NaOH (697 мг, 17,4 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют, воду (50,0 мл) добавляют к раствору. Смесь

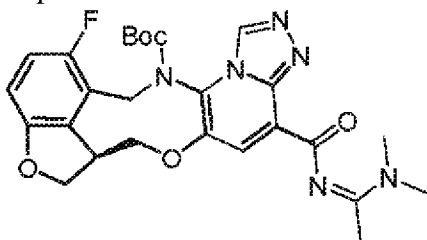
экстрагируют EtOAc (100 мл * 3), водную фазу доводят до pH 2 с HCl (1 М) и экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 3). Все органические слои объединяют, сушат над Na₂SO₄, затем концентрируют. (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновую кислоту (3,20 г, 7,01 ммоль, 80% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 3: трет-бутил (S)-4-карбамоил-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



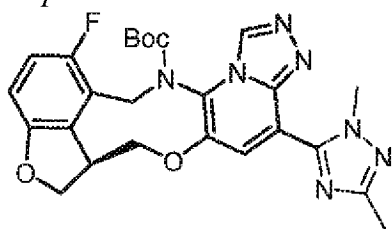
К (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновой кислоте (2,00 г, 4,39 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (20,0 мл) добавляют ДИПЭА (2,27 г, 17,6 ммоль, 3,06 мл, 4,00 экв.), НОВт (1,19 г, 8,78 ммоль, 2,00 экв.) и EDCI (1,68 г, 8,78 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 5 мин. NH₄Cl (470 мг, 8,79 ммоль, 2,00 экв.) добавляют к смеси при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновая кислота была полностью потреблена и определен один основной пик с желаемой массой. Смесь объединяют с пилотной партией (та же реакция, из 200 мг (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновой кислоты) для обработки. Воду (10,0 мл) добавляют к смеси и экстрагируют этилацетатом (20,0 мл * 5). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). трет-Бутил (S)-4-карбамоил-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (1,86 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

*Стадия 4: трет-бутил (S, Z)-4-((1-(диметиламино)этилиден)карбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



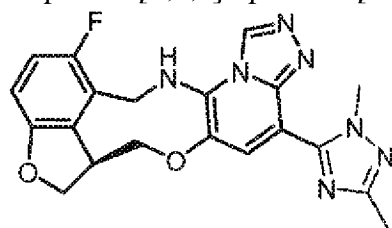
К трет-бутил (S)-4-карбамоил-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (1,86 г, 4,08 ммоль, 1,00 экв.) добавляют 1,1-диметокси-*N,N*-диметиламинамин (21,2 г, 159 ммоль, 23,3 мл, 39,0 экв.) при 20°C. Затем смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. трет-Бутил (S, Z)-4-((1-(диметиламино)этилиден)карбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (2,00 г, неочищенный) получают в виде коричневого масла.

*Стадия 5: трет-бутил (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К трет-бутил (S, Z)-4-((1-(диметиламино)этилиден)карбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (2,00 г, 3,81 ммоль, 1,00 экв.) в АсОН (21,0 г, 350 ммоль, 20,0 мл, 91,7 экв.) добавляют метилгидразин (1,32 г, 11,4 ммоль, 1,51 мл, 3,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S, Z)-4-((1-(диметиламино)этилиден)карбамоил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и был определен один основной пик с желаемой массой. Воду (10,0 мл) добавляют к смеси, которую затем экстрагируют этилацетатом (50,0 мл * 4). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). трет-Бутил (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (1,20 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

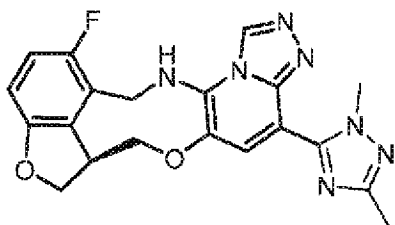
*Стадия 6: (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*



К трет-бутил (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (1,20 г, 2,36 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют ТФК (5,10 г, 44,7 ммоль, 3,31 мл, 18,9 экв.) при 20°C. Затем смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (280 мг, 687 мкмоль, 29% выход, Н/Д чистота) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,48 (с, 1Н), 7,87 (шт, J=6,3 Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 6,96 (дд, J=10,1, 9,0 Гц, 1Н), 6,70 (дд, J=8,7, 3,8 Гц, 1Н), 4,99-4,88 (м, 1Н), 4,88-4,76 (м, 1Н), 4,59-4,45 (м, 2Н), 4,21 (дд, J=9,5, 3,7 Гц, 1Н), 4,10-3,98 (м, 1Н), 3,85 (шд, J=10,4 Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н).

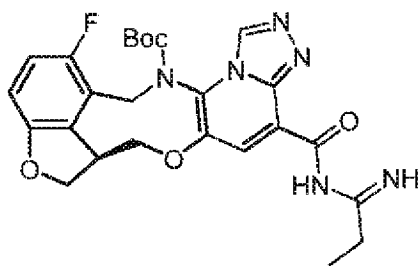
Стадия 7: (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин мезилат



К свободному основанию (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (257 мг, 631 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (1,84 мл) добавляют MsOH (61,2 мг, 637 мкмоль, 45,4 мкл, 1,01 экв.) в MeCN (0,276 мл) по каплям при 50°C. Затем смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч, затем смесь охлаждают до 30°C в пределах 1 ч и смесь перемешивают при 30°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до 25°C и концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C. Воду (10,0 мл) добавляют к смеси затем лиофилизируют. (S)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (312 мг, 599 мкмоль, 95% выход, 96,7% чистота, CH₃SO₃H соль) получают в виде желтого кристаллического твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,62 (с, 1Н), 8,57-8,30 (м, 1Н), 7,97 (шс, 1Н), 7,00 (т, J=9,5 Гц, 1Н), 6,73 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1Н), 5,09-4,78 (м, 2Н), 4,56 (шт, J=9,5 Гц, 2Н), 4,23 (шдд, J=9,5, 3,7 Гц, 1Н), 4,14-4,02 (м, 1Н), 3,95 (шс, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 408,2 (M+H).

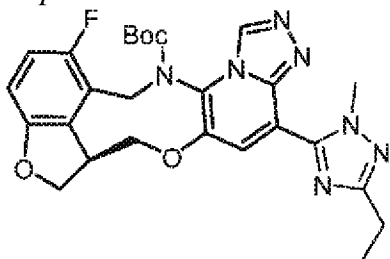
Пример 129: (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-((1-иминопропил)карбамоил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



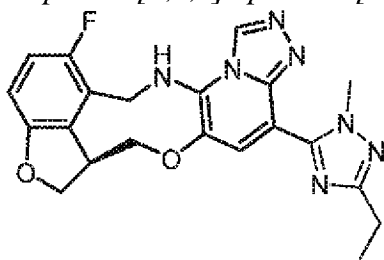
К (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновой кислоте (300 мг, 657 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (5,00 мл) добавляют ДИПЭА (340 мг, 2,63 ммоль, 458 мкл, 4,00 экв.), смесь перемешивают при 20°C в течение 5 мин. Затем EDCI (252 мг, 1,31 ммоль, 2,00 экв.) и HOBT (178 мг, 1,31 ммоль, 2,00 экв.) добавляют к смеси при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 5 мин затем добавляют пропанамид (143 мг, 1,31 ммоль, 2,00 экв., HCl соль) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что (S)-14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-карбоновая кислота была полностью потреблена и определен один пик с желаемой массой. Полученный продукт применяют непосредственно на следующей стадии.

*Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-((1-иминопропил)карбамоил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (656 мкмоль теоретический выход, 1,00 экв.) в ДМФ (5,00 мл) добавляют АсОН (315 мг, 5,25 ммоль, 300 мкл, 7,99 экв.) и метилгидразин (113 мг, 981 мкмоль, 129 мкл, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-((1-иминопропил)карбамоил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Воду (5,00 мл) добавляют к смеси. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (5,00 мл * 5). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, этилацетат). трет-Бутил (S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (120 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

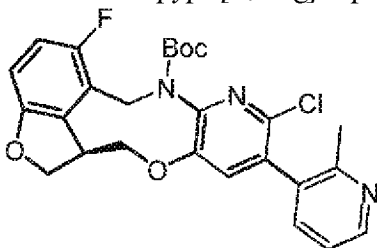
Стадия 3: (S)-4-(3-этил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-4-(3-этил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилату (120 мг, 230 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) добавляют ТФК (462 мг, 4,05 ммоль, 0,300 мл, 17,6 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-4-(3-этил-1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (13,7 мг, 29,2 мкмоль, 12% выход, 97,6% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,54 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 6,92 (дд, J=10,1, 8,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,21 (д, J=14,8 Гц, 1H), 5,01-4,95 (м, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,68-4,58 (м, 1H), 4,31 (дд, J=9,7, 3,4 Гц, 1H), 4,11-4,04 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,99-3,91 (м, 1H), 2,84 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,36 (шт, J=7,5 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 422,2 (M+H).

Пример 130: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

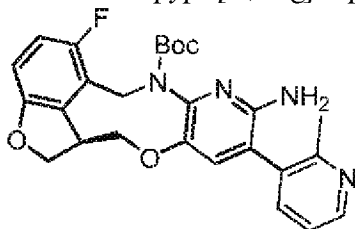
Стадия 1: трет-бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-*fg*]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



Проводят две параллельные реакции. К раствору трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-*fg*]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (Пример 16; 500 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) и воде (0,800 мл) добавляют 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (395 мг, 1,55 ммоль, 1,50 экв., HCl), Pd(dppf)Cl₂ (75,3 мг, 103 мкмоль, 0,100 экв.) и NaHCO₃ (432 мг, 5,14 ммоль, 5,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Партии объединяют, смесь фильтруют, фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). трет-Бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-*fg*]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (720 мг, 1,45 ммоль,

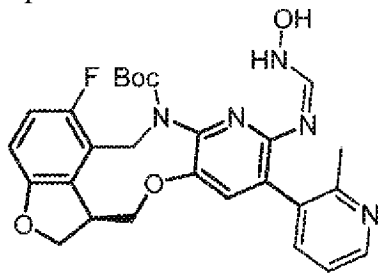
70% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: трет-бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



К смеси трет-бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (450 мг, 904 мкмоль, 1,00 экв.), NaN_3 (823 мг, 12,7 ммоль, 14,0 экв.) и аскорбата натрия (215 мг, 1,09 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (15,0 мл) и воде (3,00 мл) добавляют CuI (241 мг, 1,27 ммоль, 1,40 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (257 мг, 1,81 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C. Тсмесь перемешивают при 110°C в течение 16 ч под атмосферой азота. Воду (15,0 мл) добавляют в реакционный раствор, смесь экстрагируют этилацетат (15,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (400 мг, 836 мкмоль, 92% выход) получают в виде желтого масла.

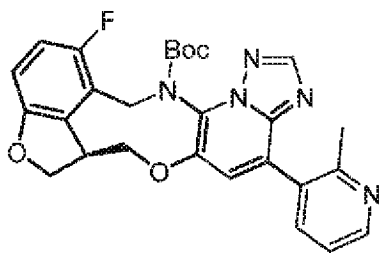
Стадия 3: трет-бутил (R, Z)-5-фтор-9-(((гидроксиамино)метил)амино)-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилату (400 мг, 836 мкмоль, 1,00 экв.) в *i*-PrOH (6,00 мл) добавляют ДМФ-ДМА (249 мг, 2,09 ммоль, 278 мкл, 2,50 экв.) при 20°C, смесь перемешивают при 90°C в течение 5 ч под атмосферой азота. Затем $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (145 мг, 2,09 ммоль, 2,50 экв.) добавляют к смеси при 20°C и смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют и остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (R, Z)-5-фтор-9-(((гидроксиамино)метил)амино)-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (390 мг, 748 мкмоль, 89% выход) получают в виде желтого масла.

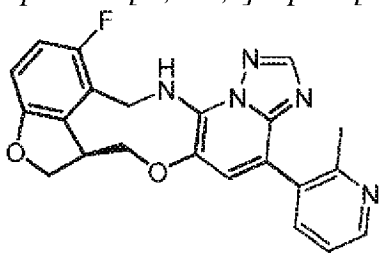
Стадия 4: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7H-

[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R, Z)-5-фтор-9-(((гидроксиамино)метил)амино)-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-*fg*]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (460 мг, 882 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют ТФУА (926 мг, 4,41 ммоль, 613 мкл, 5,00 экв.) при 0°C, смесь перемешивают при 50°C в течение 16 ч под атмосферой азота. Вода (10,0 мл) добавляют в реакционный раствор, смесь экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (1,00 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 5: (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

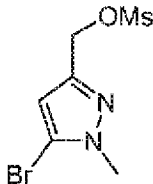


Проводят две параллельные реакции. Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (500 мг, 993 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (10,0 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Партии объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (5,00 мл). Смесь очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-АЦН]; В%: 10%-40%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (100 мг, 227 мкмоль, 11% выход, 100% чистота, HCl соль) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 8,81 (дд, J=6,0, 1,5 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,57 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=7,8, 6,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,94-6,84 (м, 1H), 6,66 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,97 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,82-4,76 (м, 1H), 4,61 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=9,8, 3,0 Гц, 1H), 4,10-3,88 (м, 2H), 2,66 (с, 3H). ЖХМС

(ИЭР+): m/z 404,1 (M+H).

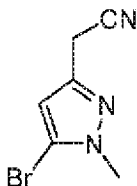
Пример 131: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил

Стадия 1: (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилметансульфонат



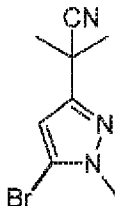
К (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанолу (1,60 г, 8,38 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15,0 мл) добавляют ТЕА (1,70 г, 16,8 ммоль, 2,33 мл, 2,00 экв.) и MsCl (1,92 г, 16,8 ммоль, 1,30 мл, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Насыщенный NaHCO₃ добавляют к смеси для доведения pH до 7,0. Смесь экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 4). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5,00 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилметансульфоната (2,00 г, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 2: 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрил



Реакцию проводят в 20 параллельных партиях. К (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилметансульфонату (100 мг, 372 мкмоль, 1,00 экв.) в MeCN (1,00 мл) добавляют TMSCN (55,3 мг, 557 мкмоль, 69,7 мкл, 1,50 экв.) и ФТБА (1,00 М, 557 мкл, 1,50 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что (5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метилметансульфонат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Партии объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Воду (30,0 мл) добавляют к смеси. Смесь экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 4). Объединенные органические слои концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)ацетонитрил (800 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

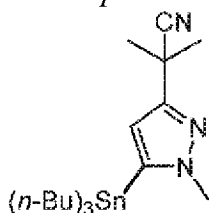
Стадия 3: 2-(5-бром-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил



К NaN (390 мг, 9,75 ммоль, 60% чистота, 3,00 экв.) добавляют ТГФ (4,00 мл) при

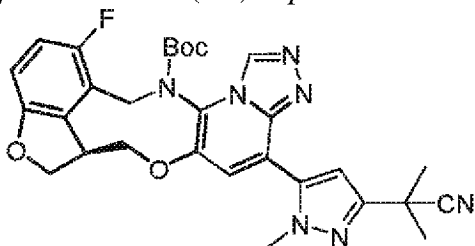
25°C. Смесь дегазируют и продувают азотом 3 раза, смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Затем 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетонитрил (650 мг, 3,25 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют к смеси при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч под атмосферой азота. MeI (1,84 г, 13,0 ммоль, 809 мкл, 4,00 экв.) добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч под атмосферой азота. Воду (5,00 мл) добавляют к смеси. Смесь экстрагируют EtOAc (20,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-TCX (SiO₂, ПЭ:EtOAc=2:1). 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил (550 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 4: 2-метил-2-(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)пропаннитрил



К 2-(5-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрилу (220 мг, 965 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляют *i*-PrMgCl·LiCl (1,30 М, 1,48 мл, 2,00 экв.) при -78°C под N₂. Затем смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч под N₂. Затем трибутил(хлор)станнан (628 мг, 1,93 ммоль, 519 мкл, 2,00 экв.) добавляют к смеси при 0°C под N₂. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч под N₂. Воду (5,00 мл) добавляют к смеси. Затем смесь экстрагируют этилацетат (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. 2-метил-2-(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)пропаннитрил (450 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

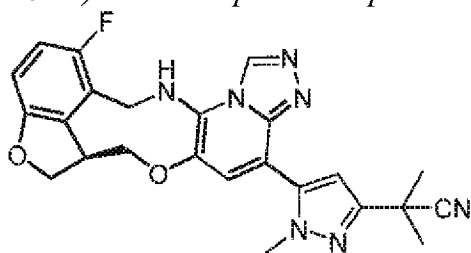
Стадия 5: трет-бутил (S)-4-(3-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилат



К 2-метил-2-(1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол-3-ил)пропаннитрилу (268 мг, 611 мкмоль, 1,50 экв.) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилату (200 мг, 407 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (47,0 мг, 40,7 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (34,5 мг, 814 мкмоль, 16,7 мкл, 2,00 экв.) и CuI (31,0 мг, 163 мкмоль, 0,400 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под

N₂. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-4-(3-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (200 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

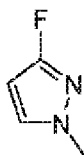
Стадия 6: (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил



К трет-бутил (S)-4-(3-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилату (180 мг, 322 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 25°C, смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь объединяют с другой партией из 20 мг трет-бутил (S)-4-(3-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил (74,3 мг, 143 мкмоль, 97,5% чистота, формиат) получают в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,45 (с, 1H), 7,70 (шт, J=6,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,96 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 4,97-4,87 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,60-4,45 (м, 2H), 4,20 (дд, J=9,6, 3,4 Гц, 1H), 4,10-3,96 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,68 (с, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 460,1 (M+H).

Пример 132: (S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

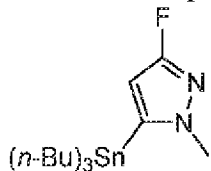
Стадия 1: 3-фтор-1-метил-1H-пиразол



К NaN (488 мг, 12,2 ммоль, 60% чистота, 3,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют 3-фтор-1H-пиразол (350 мг, 4,07 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч под N₂. MeI (2,31 г, 16,3 ммоль, 1,01 мл, 4,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляют к смеси при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч под атмосферой азота. Воду (5,00 мл) добавляют к смеси, смесь экстрагируют EtOAc (5,00

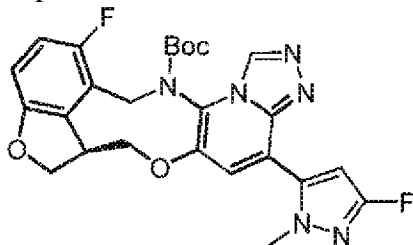
мл * 3). Объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. 3-Фтор-1-метил-1H-пиразол (300 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 7,15 (т, J =2,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, J =6,0, 2,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H).

Стадия 2: 3-фтор-1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол



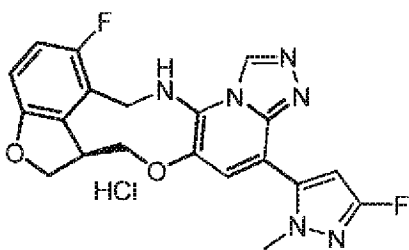
К 3-фтор-1-метил-1H-пиразолу (450 мг, 4,50 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1,00 мл) добавляют $n\text{-BuLi}$ (2,50 М, 3,60 мл, 2,00 экв.) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Трибутил(хлор)станнан (2,93 г, 8,99 ммоль, 2,42 мл, 2,00 экв.) добавляют к смеси при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч под N_2 . Смесь экстрагируют этилацетат (5,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир:этилацетат=10:1). 3-Фтор-1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразол (350 мг, 899 мкмоль, 20% выход) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



К 3-фтор-1-метил-5-(трибутилстаннил)-1H-пиразолу (178 мг, 458 мкмоль, 1,50 экв.) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилату (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (25,9 мг, 611 мкмоль, 12,5 мкл, 2,00 экв.) и CuI (23,3 мг, 122 мкмоль, 0,400 экв.) при 25°C . Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под N_2 . Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/2). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (120 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

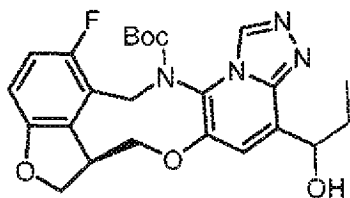
Стадия 4: (S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (120 мг, 235 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 25°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (39,6 мг, 88,62 мкмоль, 37% выход, 100% чистота, HCl соль) получают в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 6,90 (дд, J=10,0, 8,9 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 6,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,16 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,94 (с, 1H), 4,76-4,67 (м, 1H), 4,60 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 3,66 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 411,0 (M+H).

Пример 133: (S)-12-фтор-4-(1,2,4-триметил-1H-имидазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

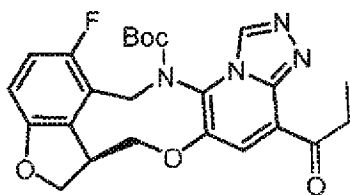
*Стадия 1: трет-бутил (7аS)-12-фтор-4-(1-гидроксипропил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



Реакцию проводят в двух параллельных партиях. К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (500 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (7,00 мл) добавляют *i*-PrMgCl-LiCl (1,30 М, 1,57 мл, 2,00 экв.) при -78°C под азотом и смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляют пропанал (236 мг, 4,07 ммоль, 296 мкл, 4,00 экв.) при -78°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Партии объединяют. К полученной смеси добавляют воду (20,0 мл) и экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/EtOAc=10/1-1/2). трет-Бутил (7аS)-12-фтор-4-(1-гидроксипропил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (1,20 г, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

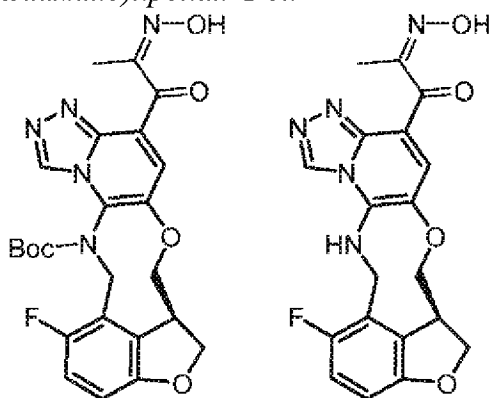
Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-пропионил-7а,13-дигидро-7Н-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (7aS)-12-фтор-4-(1-гидроксипропил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (1,20 г, 2,55 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30,0 мл) добавляют DMP (2,16 г, 5,10 ммоль, 1,58 мл, 2,00 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (30,0 мл) и экстрагируют EtOAc (30,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ/EtOAc=1/2). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-пропионил-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (240 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

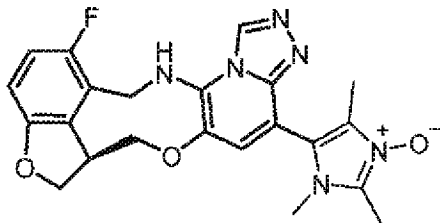
Стадия 3: трет-бутил (S, Z)-12-фтор-4-(2-(гидроксиимино)пропаноил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат и (S, Z)-1-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-(гидроксиимино)пропан-1-он



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-пропионил-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (240 мг, 512 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляют TMSCl (55,7 мг, 512 мкмоль, 65,0 мкл, 1,00 экв.) при -20°C. К охлажденному раствору добавляют по каплям изоамилнитрит (60,0 мг, 512 мкмоль, 68,9 мкл, 1,00 экв.). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, EtOAc/MeOH=20/1). трет-Бутил (S, Z)-12-фтор-4-(2-(гидроксиимино)пропаноил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (30,0 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества. (S, Z)-1-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-

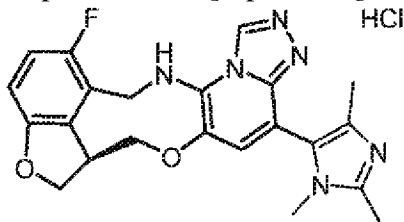
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-2-(гидроксиимино)пропан-1-он (50,0 мг, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1,2,4-триметил-1Н-имидазол 3-оксид



К перемешиваемому раствору (S, Z)-1-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-2-(гидроксиимино)пропан-1-она (50,0 мг, 126 мкмоль, 1,00 экв.) в AcOH (2,00 мл) добавляют MeCHO (5,54 мг, 126 мкмоль, 7,06 мкл, 1,00 экв.) и MeNH₂ (9,77 мг, 126 мкмоль, 30,2 мкл, 40% водный раствор, 1,00 экв.) при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1,2,4-триметил-1Н-имидазол 3-оксид (55,0 мг, неочищенный) получают в виде желтой жидкости, который применяют сразу на следующей стадии.

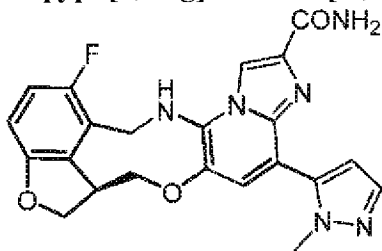
Стадия 5: (S)-12-фтор-4-(1,2,4-триметил-1Н-имидазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К перемешиваемому раствору (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1,2,4-триметил-1Н-имидазола 3-оксида (55,0 мг, 126 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (10,0 мл) добавляют Raney-Ni (30,0 мг) при 25°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 12 ч под H₂ (15 ф./кв.д.). Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (HCl условия) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (HCl) снова. (S)-12-фтор-4-(1,2,4-триметил-1Н-имидазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (2,00 мг, 4,26 мкмоль, 3% выход, 97,4% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,53 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,93 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 5,22 (шд, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (шд, J=14,9 Гц, 1H), 4,84-4,69 (м, 1H),

4,68-4,59 (м, 1H), 4,31 (дд, $J=9,6, 3,1$ Гц, 1H), 4,14-4,00 (м, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,20 (шс, 3H). ^1H ЯМР ДМСО- d_6 400 МГц $\delta=\text{ч./млн.}$ 14,47 (шс, 1H), 9,63 (с, 1H), 8,21 (шд, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,04-6,94 (м, 1H), 6,71 (дд, $J=8,7, 3,9$ Гц, 1H), 5,01-4,92 (м, 1H), 4,88-4,78 (м, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,49-4,42 (м, 1H), 4,20 (дд, $J=9,6, 3,6$ Гц, 1H), 4,12-4,01 (м, 1H), 3,86 (шт, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,50 (шс, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,2 (M+H).

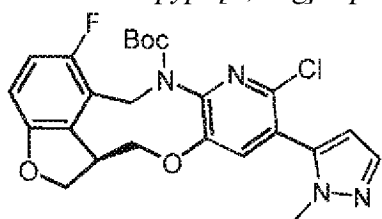
Пример 134: (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид



К раствору (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновой кислоты (55,0 мг, 126 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют NH_4Cl (20,3 мг, 379 мкмоль, 3,00 экв.), ДИПЭА (147 мг, 1,14 ммоль, 198 мкл, 9,00 экв.) и НАТУ (72,1 мг, 190 мкмоль, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 40%-60%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид (8,70 мг, 18,4 мкмоль, 14% выход, 99,3% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц $\delta=\text{ч./млн.}$ 8,58 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,80 (дд, $J=10,1, 8,9$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J=8,7, 3,9$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,08 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,86 (шд, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 4,50 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J=9,7, 3,2$ Гц, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,69 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 435,1 (M+H).

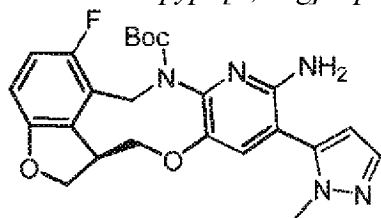
Пример 135: (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота

Стадия 1: трет-бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-13,13a-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин-7(6H)-карбоксилата (2,00 г, 4,12 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (20,0 мл) и воде (2,00 мл) добавляют (2-метилпиразол-3-ил)бороновую кислоту (780 мг 6,19 ммоль, 1,50 экв.), Cs₂CO₃ (4,02 г, 12,4 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (302 мг 413 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 90°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин-7(6H)-карбоксилат остается, и определяет один пик с желаемой массой. Pd(dppf)Cl₂ (302 мг, 413 мкмоль, 0,100 экв.) и Cs₂CO₃ (2,68 г, 8,24 ммоль, 2,00 экв.) добавляют к смеси при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 90°C в течение 18 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин-7(6H)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Воду (15,0 мл) и этилацетат (15,0 мл) добавляют к смеси и фильтруют, и фильтрат экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3). Органические слои объединяют, промывают насыщенным раствором соли (20,0 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). трет-Бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин-7(6H)-карбоксилат (1,00 г, 2,05 ммоль, 49% выход) получают в виде желтого масла.

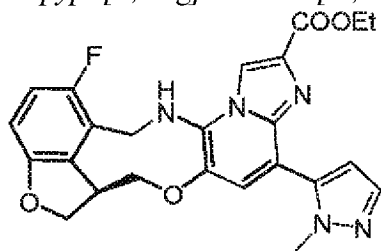
Стадия 2: трет-бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин-7(6H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазониин-7(6H)-карбоксилата (950 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.), NaN₃ (2,66 г, 41,0 ммоль, 21,0 экв.), аскорбата натрия (696 мг, 3,51 ммоль, 1,80 экв.) в диоксане (12,0 мл) и воде (4,00 мл) добавляют CuI (780 мг, 4,09 ммоль, 2,10 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (832 мг, 5,85 ммоль, 3,00 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает неполное превращение. NaN₃ (1,01 г, 15,6 ммоль, 8,00 экв.), аскорбат натрия (387 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.), CuI (372 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (278 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (18,0 мл) и воде (6,00 мл) добавляют к смеси при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 110°C в течение 18 ч под атмосферой азота. Насыщенный водный раствор NaHCO₃ (20,0 мл) добавляют к смеси для доведения pH до ~10, смесь экстрагируют этилацетат (20,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над

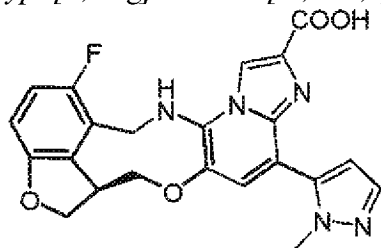
Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. NaClO (20,0 мл, 14%) добавляют по каплям к воной фазе для гашения NaN₃ при перемешивании и NaOH (2 М) добавляют к смеси для доведения до pH=10. Смесь выстаивают в течение ночи. Остаток выпаренной органической фазы очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). трет-Бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилат (740 мг, 1,58 ммоль, 81% выход) получают в виде коричневого масла.

Стадия 3: этил (S)-5-фтор-12-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-13,13а-дигидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6Н)-карбоксилата (740 мг, 1,58 ммоль, 1,00 экв.) в AcOH (10,0 мл) добавляют этил 3-бром-2-оксо-пропаноат (772 мг, 3,96 ммоль, 495 мкл, 2,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют, этилацетат (5,00 мл) и воду (2,00 мл) добавляют к смеси, затем насыщенный раствор NaHCO₃ (20,0 мл) для доведения pH до 9. Смесь экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/MeOH=20/1). Этил (S)-5-фтор-12-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксилат (220 мг, 475 мкмоль, 30% выход) получают в виде розового твердого вещества.

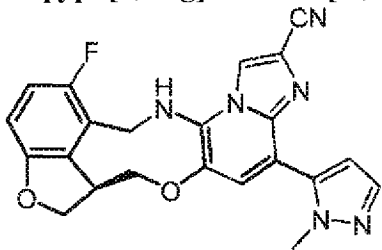
Стадия 4: (S)-5-фтор-12-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота



К раствору этил (S)-5-фтор-12-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксилата (220 мг, 475 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (8,00 мл) и воде (8,00 мл) добавляют NaOH (57,0 мг, 1,42 ммоль, 3,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 5 ч. 1 М HCl (5,00 мл) добавляют по каплям к реакционной смеси для доведения pH до 3-4. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением 470 мг неочищенного продукта.

20,0 мг неочищенного продукта очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 25%-55%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют с получением (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновой кислоты (12,0 мг, 25,4 мкмоль, 99,8% чистота, HCl) в виде желтой камеди. Оставшуюся партию неочищенного продукта применяют непосредственно на следующей стадии. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 8,95 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=10,1, 8,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,20 (д, J=14,5 Гц, 1H), 4,98 (шс, 1H), 4,78 (шд, J=6,1 Гц, 1H), 4,63 (т, J=9,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=9,7, 2,9 Гц, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,79 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 436,1 (M+H).

Пример 136: (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбонитрил

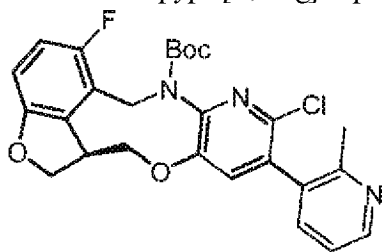


К раствору (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид (180 мг, 414 мкмоль, 1,00 экв.) и ДИПЭА (161 мг, 1,24 ммоль, 217 мкл, 3,00 экв.) в ДХМ (5,00 мл) добавляют ТФУА (174 мг, 829 мкмоль, 115 мкл, 2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. MeOH (2,00 мл) добавляют к смеси и Na₂CO₃ (8,00 мг) добавляют к смеси для доведения pH до 8. ЖХ-МС показывает, что промежуточное соединение было полностью потреблено и определяет один пик с желаемой массой. Остаток растворяют в MeOH (3,00 мл). Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 30%-60%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид (13,1 мг, 28,16 мкмоль, 6% выход, 99,4% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 8,88 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 6,97 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 6,48 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 4,59-4,49 (м, 2H), 4,22 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 4,04 (шс, 1H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,76 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 417,1 (M+H).

Пример 137: (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-

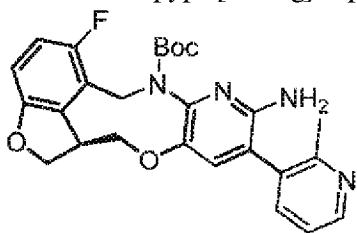
бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота

Стадия 1: трет-бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-10-бром-9-хлор-5-фтор-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (1,00 г, 2,06 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10,0 мл) и воде (1,00 мл) добавляют 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (586 мг, 2,68 ммоль, 1,30 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (151 мг, 206 мкмоль, 0,100 экв.) и NaHCO₃ (865 мг, 10,3 ммоль, 400 мкл, 5,00 экв.) при 20°C под атмосферой азота и смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Воду (15,0 мл) добавляют в реакционный раствор, смесь экстрагируют этилацетатом (15,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). трет-Бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (830 мг, 1,67 ммоль, 81% выход) получают в виде желтого масла.

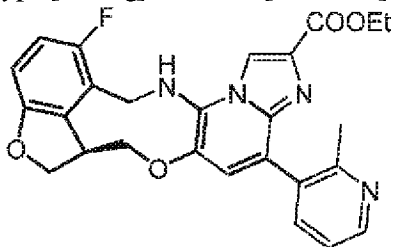
Стадия 2: трет-бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат



К смеси трет-бутил (R)-9-хлор-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (415 мг, 833 мкмоль, 1,00 экв.), NaN₃ (759 мг, 11,7 ммоль, 14,0 экв.) и аскорбата натрия (198 мг, 1,00 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (6,00 мл) и воде (1,20 мл) добавляют CuI (222 мг, 1,17 ммоль, 1,40 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (237 мг, 1,67 ммоль, 2,00 экв.) при 20°C, затем смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Насыщенный NaHCO₃ (25,0 мл) добавляют к смеси для доведения pH до ~9, затем смесь экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. NaClO (20 мл, 14%) добавляют по каплям к водной фазе для гашения NaN₃ при перемешивании и смесь выстаивают в течение ночи. Органический остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Петролейный

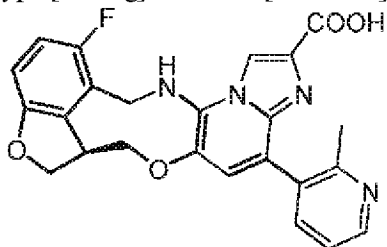
эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилат (260 мг, 543 мкмоль, 65% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: этил (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]тиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксилат



К раствору трет-бутил (R)-9-амино-5-фтор-10-(2-метилпиридин-3-ил)-13,13а-дигидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-7(6H)-карбоксилата (100 мг, 209 мкмоль, 1,00 экв.) в AcOH (3,00 мл) добавляют этил 3-бром-2-оксо-пропаноат (102 мг, 522 мкмоль, 65,3 мкл, 2,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч. NaHCO₃ (5%, 8,00 мл) добавляют к смеси для доведения pH to 7-8, затем смесь экстрагируют этилацетатом (5,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/Метанол=20/1). этил (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксилат (40,0 мг, 84,3 мкмоль, 40% выход) получают в виде желтого масла.

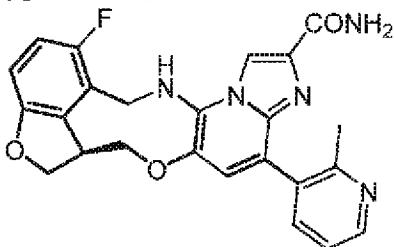
Стадия 4: (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]тиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота



К раствору этил (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксилата (40,0 мг, 84,3 мкмоль, 1,00 экв.) в воде (2,00 мл) и MeOH (2,00 мл) добавляют NaOH (10,1 мг, 253 мкмоль, 3,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют. Водный HCl (1,00 M, 1,50 мл) добавляют к смеси для доведения pH до 3-4 и реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (40,0 мг). 20,0 мг неочищенного продукта очищают *преп*-ВЭЖХ (колонок: Luna Omega 5u Polar C18 100A; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 16%-34%, 7 мин). (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновую кислоту (7,00 мг, 14,3 мкмоль, 98,4% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,03 (с, 1H), 8,83 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,48

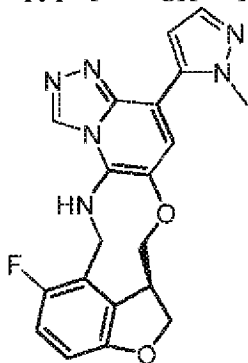
(шд, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,18 (шс, 1H), 8,01-7,91 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,97 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1H), 4,97 (шдд, $J=14,7$, 5,2 Гц, 1H), 4,80 (шдд, $J=14,0$, 5,8 Гц, 1H), 4,55 (шт, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,23 (шдд, $J=9,8$, 3,2 Гц, 1H), 4,03 (шд, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 2,59 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 447,2 (M+H).

Пример 138: (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид



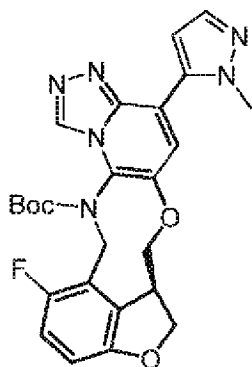
К раствору (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновой кислоты (20,0 мг, 44,8 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляют NH_4Cl (7,19 мг, 134 мкмоль, 3,00 экв.), ДИПЭА (52,1 мг, 403 мкмоль, 70,2 мкл, 9,00 экв.) и НАТУ (25,6 мг, 67,2 мкмоль, 1,50 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Luna Omega 5u Polar C18 100A; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 17%-35%, 7 мин). (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид (6,1 мг, 12,6 мкмоль, 28% выход, 99,6% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц δ =ч./млн. 8,82 (шд, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,68 (шс, 1H), 8,56 (шд, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,02 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,89 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=3,7$, 8,6 Гц, 1H), 5,17 (шд, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,95 (шд, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,30 (шд, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,06 (шс, 1H), 3,98-3,88 (м, 1H), 2,65 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 446,2 (M+H).

Пример 139: Общая методика С получения (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины



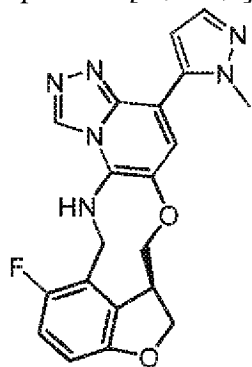
Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-

карбоксилат



Получают две партии. К трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (21,5 г, 43,8 ммоль, 1,00 экв.) и (2-метилпиразол-3-ил)бороновой кислоте (7,16 г, 56,9 ммоль, 1,30 экв.) в диоксане (50,0 мл) и H₂O (5,00 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (3,20 г, 4,38 ммоль, 0,100 экв.) и Na₂CO₃ (9,28 г, 87,5 ммоль, 2,00 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под N₂. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Две партии объединяют вместе для обработки. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). *трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат* (36,4 г, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

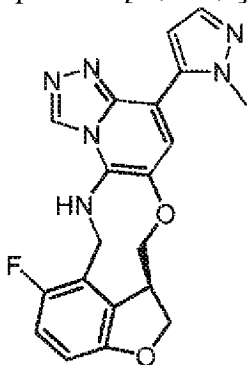
*Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин*



Получают три партии. К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (13,0 г, 26,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (108 мл) добавляют ТФК (60,1 г, 527 ммоль, 39,0 мл, 20,0 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой

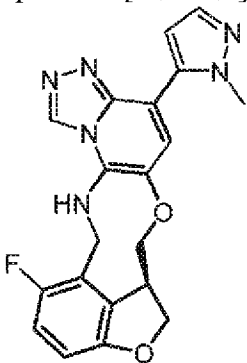
массой. Три партии объединяют вместе для обработки. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Затем остаток растворяют в EtOAc/H₂O (10,0 мл:10,0 мл). NH₃·H₂O (25%) добавляют к смеси для доведения pH=7,00-8,00, смесь фильтруют и фильтровальную лепешку сушат при пониженном давлении. (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (30,0 г, 76,5 ммоль, 96,6% выход) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



К (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (27,0 г, 68,8 ммоль, 1,00 экв.) добавляют i-PrOH (80,0 мл) и H₂O (10,0 мл) при 25°C, смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до 25°C медленно и выдерживают при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют, и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением 16,0 г чистого продукта. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают обращенной-ЖХСД (нейтральные условия). Фракцию концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и осадок фильтруют и фильтровальную лепешку сушат в вакууме с получением 2,00 г чистого продукта. Всего 18,0 г (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазолина получают в виде белого твердого вещества.

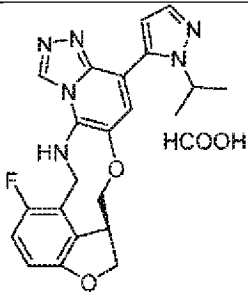
Стадия 4: (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

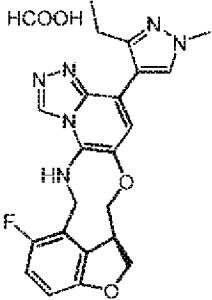
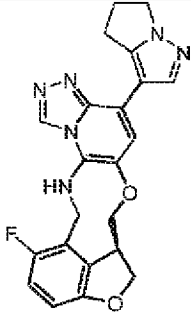


К (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-

[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонины (3,50 г, 8,92 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (60,0 мл) добавляют MsOH (857 мг, 8,92 ммоль, 635 мкл, 1,00 экв.) в MeCN (3,00 мл) по каплям при 50°C, смесь перемешивают при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до 30°C в течение 1 ч, смесь перемешивают при 30°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают до 25°C. Смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C, продукт из другой партии (25,0 г, 50,66 ммоль, 69,02% выход, 99,1% чистота, MsOH соль) объединяют вместе и затем H₂O (600 мл) добавляют к смеси, водную фазу лиофилизируют. (S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (29,1 г, 59,2 ммоль, 99,4% чистота, MsOH) получают в виде желтого кристалла. ¹H ЯМР EТ20857-653-P1D CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,51 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,92 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 6,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,96 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,76 (шдд, J=9,8, 3,9 Гц, 1H), 4,62 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1H), 4,16-3,99 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,70 (с, 4H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 393,1 (M+H).

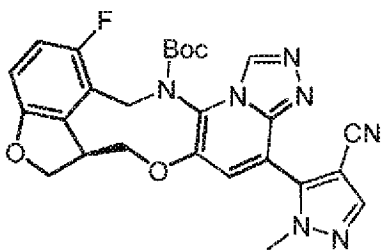
Соединения 17, 75, 100 и 171 получают согласно общей методике С с применением подходящих исходных материалов, предшественников, промежуточных соединений и реагентов.

Соед. №	Наименование соединения	Структура	Спектральные данные
75	(S)-12-фтор-4-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО-d ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1H), 7,65 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,03-6,93 (м, 1H), 6,71 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 6,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,96-4,88 (м, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,58-4,40 (м, 3H), 4,22 (дд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 1,34 (дд, J=8,9, 6,6 Гц, 6H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,2 (M+H)

100	(S)-4-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО- <i>d</i> ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,37 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,92 (дд, J=10,1, 8,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,5, 3,9 Гц, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,77-4,69 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 2H), 4,21 (дд, J=9,7, 3,3 Гц, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,89-3,83 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,77 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,4 Гц, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 421,0 (M+H).
171	(S)-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2- <i>b</i>]пиразол-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин		¹ H ЯМР ДМСО- <i>d</i> ₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,37 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,93 (дд, J=10,1, 8,8 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,90-4,79 (м, 1H), 4,78-4,67 (м, 1H), 4,57-4,42 (м, 2H), 4,22 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 4,11 (т, J=7,4 Гц, 2H), 4,01 (шдд, J=8,7, 3,6 Гц, 1H), 3,94-3,83 (м, 1H), 3,17 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,60 (квин, J=7,2 Гц, 2H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 419,1 (M+H).

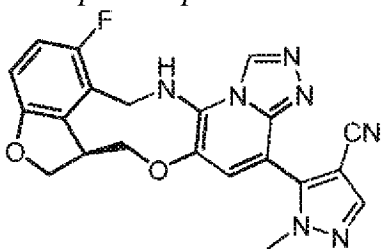
Пример 140: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил

*Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(4-циано-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



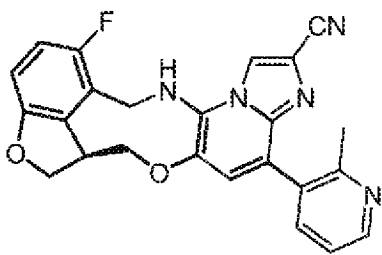
Реакционную смесь получают как 10 параллельных партий. Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (20,0 мг, 28,5 мкмоль, 1,00 экв.) и 5-бром-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрила (5,30 мг, 28,5 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) дегазируют с азотом три раза. Xphos-Pd-G2 (3,00 мг, 3,81 мкмоль, 1,34е-1 экв.) добавляют при 25°С и полученный раствор перемешивают при 110°С под азотом в течение 12 ч. Партии объединяют. Полученную смесь концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищают *prep*-ТСХ (ПЭ:EtOAc=1:2). трет-Бутил (S)-4-(4-циано-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (40,0 мг, 77,3 мкмоль) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-(4-циано-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (20,0 мг, 38,7 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) добавляют HCl/MeOH (4,00 М, 1,00 мл) при 15°С. Полученную смесь перемешивают при 15°С в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (FA условия). (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил (1,10 мг, 2,25 мкмоль, 5% выход, 94,9% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,49 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 8,06-7,94 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 6,98 (т, J=9,5 Гц, 1Н), 6,71 (дд, J=8,8, 3,6 Гц, 1Н), 4,99-4,76 (м, 2Н), 4,63-4,40 (м, 2Н), 4,20 (шдд, J=9,8, 3,2 Гц, 1Н), 4,13-3,99 (м, 1Н), 3,91-3,73 (м, 1Н), 3,81 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 418,1 (M+H).

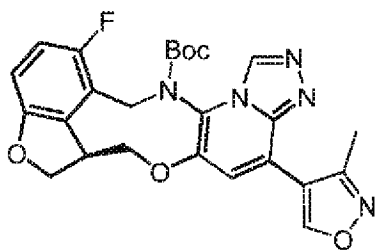
Пример 141: (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-*fg*]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазонин-10-карбонитрил



Проводят две параллельные реакции. К смеси (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид (55,0 мг, 123 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют метоксикарбонил(триэтиламмонио)сульфонилазанид (44,1 мг, 185 мкмоль, 1,50 экв.) при 0°C, смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает, что (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид остается, и определяет желаемую массу. Смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч, ЖХМС показывает, что (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид остается, и определяет желаемую массу. Объединяют две партии. Воду (2,00 мл) добавляют к смеси, затем реакционную смесь концентрируют. Остаток растворяют в ДМСО (3,00 мл). Раствор очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (колодка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 20%-60%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. ¹Н ЯМР показывает, что продукт не является чистым, поэтому продукт очищают *prep*-ВЭЖХ (колодка: Waters Xbridge BEH C18 100*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 25%-60%, 10 мин)-АЦН]; В%: 20%-60%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбонитрил (14,0 мг, 32,1 мкмоль, 13% выход, 97,9% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 8,57 (шд, J=4,6 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,66 (шд, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,4, 5,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,90 (т, J=9,4 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 5,22-5,06 (м, 1H), 4,85 (шд, J=14,7 Гц, 1H), 4,76 (шс, 1H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,27 (дд, J=9,7, 2,8 Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 2,46 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 428,1 (M+H).

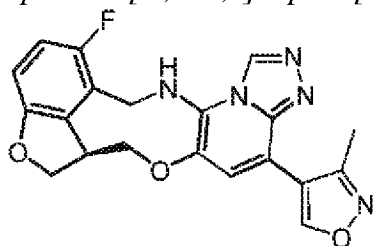
Пример 142: (S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (95,7 мг, 457 мкмоль, 1,50 экв.) и Na₂CO₃ (64,7 мг, 610 мкмоль, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (0,600 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (22,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°С под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°С в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:1) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилата (80 мг, 162 мкмоль, 53% выход) в виде желтого твердого вещества.

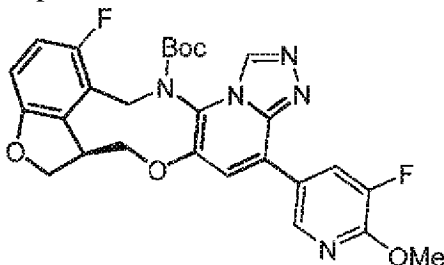
Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин-14(8Н)-карбоксилату (70,0 мг, 141,8 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 15°С. Раствор перемешивают при 80°С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 30%-70%, 8 мин). (S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазониин (23,0 мг, 51,9 мкмоль, 36% выход, 99,1% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,54 (шт, J=6,2 Гц, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 6,98-6,89 (м, 1Н), 6,67 (дд, J=8,7, 3,9 Гц, 1Н), 4,93-4,84 (м, 1Н), 4,77 (шдд, J=14,8, 6,4 Гц, 1Н), 4,57-4,44 (м, 2Н), 4,21 (шдд, J=9,8, 3,2 Гц, 1Н), 4,02-3,97 (м, 1Н), 3,95-3,85 (м, 1Н), 2,50 (с, 3Н). ¹Н ЯМР CD₃OD+1 капля HCl (12 М) 400 МГц δ=ч./млн. 9,83 (с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 6,96-6,86 (м, 1Н), 6,72-6,65 (м, 1Н), 5,15 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,98 (д, J=14,9 Гц, 1Н), 4,82-4,70 (м, 1Н), 4,61 (т, J=9,4 Гц, 1Н), 4,32 (дд, J=9,6, 3,1 Гц, 1Н), 4,17-4,07 (м, 1Н), 3,99-3,86 (м, 1Н), 2,32 (с, 3Н). ЖХМС (ИЭР+): m/z 394,1 (M+H).

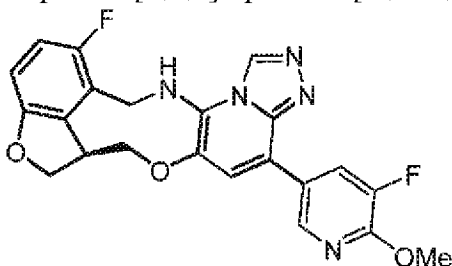
Пример 143: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), (5-фтор-6-метокси-3-пиридил)бороновой кислоты (78,3 мг, 457 мкмоль, 1,50 экв.) и КОАс (59,9 мг, 610 мкмоль, 2,00 экв.) в EtOH (2,10 мл) и воде (0,300 мл) добавляют 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (21,6 мг, 30,5 мкмоль, 21,6 мкл, 0,100 экв.) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:2). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (100 мг, 186 мкмоль, 61% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

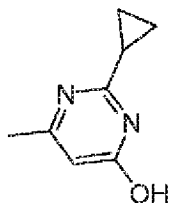


К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (90,0 мг, 167 мкмоль, 1,00 экв.) добавляют HFIP (2,00 мл) при 25°C. Раствор перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 45%-65%, 8 мин). (S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (36,1 мг, 72,4 мкмоль, 43% выход, 97,0% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,44 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,51

(дд, $J=12,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,59 (шт, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J=10,1$, 9,0 Гц, 1H), 6,67 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 4,83-4,73 (м, 1H), 4,58-4,46 (м, 2H), 4,20 (дд, $J=9,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,97-3,88 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 438,1 (M+H).

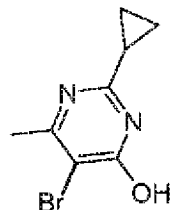
Пример 144: (S)-4-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

Стадия 1: 2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ол



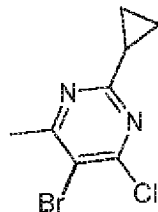
Реакцию проводят в двух параллельных партиях. Смесь метил 3-оксобутаноата (4,81 г, 41,5 ммоль, 4,46 мл, 1,00 экв.), циклопропанкарбоксимидамида гидрохлорида (5,00 г, 41,5 ммоль, 1,00 экв.) и MeONa (14,9 г, 82,9 ммоль, 54,4 мл, 30% чистота, 2,00 экв.) в MeOH (250 мл) перемешивают при 25°C в течение 18 ч. Партии объединяют. Смесь разбавляют насыщенным водным Na₂SO₃ (250 мл), затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в воде (50,0 мл) и доводят до pH=4 с HCl (2,00 M). Осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении. 2-Циклопропил-6-метилпиримидин-4-ол (11,4 г, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ол



Реакцию проводят в двух параллельных партиях. К раствору 2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ола (5,20 г, 34,6 ммоль, 1,00 экв.) и KOH (1,94 г, 34,6 ммоль, 1,00 экв.) в воде (60,0 мл) добавляют Br₂ (5,53 г, 34,6 ммоль, 1,78 мл, 1,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 30°C в течение 18 ч. Партии объединяют. Осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении. 5-Бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ол (11,2 г, 48,9 ммоль, 70% выход) получают в виде белого твердого вещества.

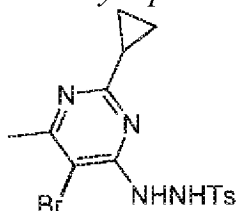
Стадия 3: 5-бром-4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиримидин



Реакцию проводят в двух параллельных партиях. К смеси 5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ола (2,50 г, 10,9 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФ (1,99 г, 27,3 ммоль, 2,10 мл,

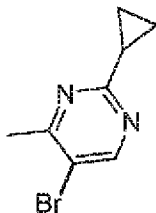
2,50 экв.) в толуоле (100 мл) добавляют по каплям POCl_3 (2,51 г, 16,4 ммоль, 1,52 мл, 1,50 экв.) в толуоле (25,0 мл) при 0°C и смесь перемешивают при 30°C в течение 3 ч. Партии объединяют. Смесь добавляют к водному Na_2CO_3 (1,00 М, 150 мл), который затем экстрагируют EtOAc (50,0 мл *3). Объединенные органические фазы концентрируют при пониженном давлении. 5-Бром-4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиримидин (5,60 г неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 4: N' -(5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразид



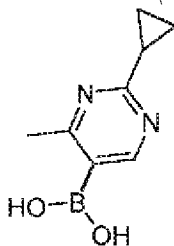
Реакцию проводят в двух параллельных партиях. Смесь 5-бром-4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиримидина (3,40 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.) и 4-метилбензолсульфоногидразид (7,67 г, 41,2 ммоль, 3,00 экв.) в CHCl_3 (300 мл) перемешивают при 90°C в течение 10 ч. Партии объединяют. Осадок отфильтровывают, промывают ДХМ (50,0 мл) и сушат при пониженном давлении. N' -(5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразид (6,61 г, неочищенный) получают в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: 5-бром-2-циклопропил-4-метилпиримидин



Смесь N' -(5-бром-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-ил)-4-метилбензолсульфоногидразида (6,61 г, 16,6 ммоль, 1,00 экв.) в водн. Na_2CO_3 (0,56 М, 89,1 мл, 3,00 экв.) перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь экстрагируют этилацетатом (50,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 5-бром-2-циклопропил-4-метилпиримидин (2,47 г, 11,6 ммоль, 69% выход) получают в виде коричневого масла.

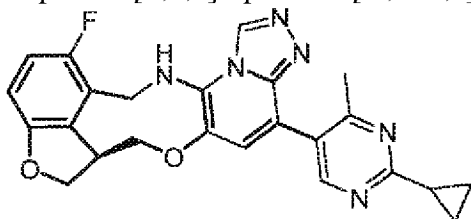
Стадия 6: (2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)бороновая кислота



К раствору 5-бром-2-циклопропил-4-метилпиримидина (500 мг, 2,35 ммоль, 1,00

экв.) в ТГФ (5,00 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 1,03 мл, 1,10 экв.) при -78°C под N₂ и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. В(ОМе)₃ (732 мг, 7,04 ммоль, 795 мкл, 3,00 экв.) добавляют к смеси при -78°C и смесь перемешивают при 25°C под азотом в течение 5 ч. МеОН (5,00 мл) добавляют и смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают ЖХСД с обращенной фазой (ТФК условия). (2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)бороновую кислоту (300 мг, 1,69 ммоль, 71% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 7: (S)-4-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

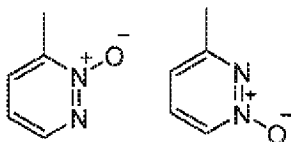


К смеси (2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)бороновой кислоты (150 мг, 843 мкмоль, 2,00 экв.) и (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина (165 мг, 421 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) и воде (0,300 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (30,8 мг, 42,1 мкмоль, 0,100 экв.) и Na₂CO₃ (89,3 мг, 843 мкмоль, 2,00 экв.) при 25°C, смесь перемешивают при 90°C под азотом в течение 12 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в МеОН (30,0 мл) и диоксид кремния-тиол (3,00 г, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 6 ч. Суспензию фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают кислой *prep*-ВЭЖХ (FA условия), фракцию концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют.

(S)-4-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (12,4 мг, 25,3 мкмоль, 6% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,31 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 6,63 (дд, J=8,5, 3,9 Гц, 1H), 5,06 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,87 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,57 (т, J=9,3 Гц, 2H), 4,30-4,22 (м, 1H), 4,00 (шс, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,15-1,08 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 445,1 (M+H).

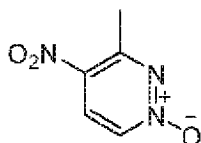
Пример 145: (S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 6-метилпиридазин 1-оксид и 3-метилпиридазин 1-оксид



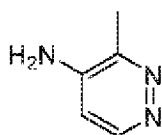
К раствору 3-метилпиридазина (5,00 г, 53,1 ммоль, 4,85 мл, 1,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляют *м-ХПБК* (11,5 г, 53,1 ммоль, 80,0% чистота, 1,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г SepaFlash® Silica Flash колонка, элюент 5~18% EtOH/Петролейный эфир градиент @ 40 мл/мин). 3-Метилпиридазин 1-оксид (1,50 г, 13,6 ммоль, 25% выход) с $R_f=0,38$ получают в виде светло-желтой камеди. 6-Метилпиридазин 1-оксид (2,00 г, 18,2 ммоль, 34% выход) с $R_f=0,43$ получают в виде светло-желтого твердого вещества. Смесь 3-метилпиридазин 1-оксида и 6-метилпиридазин 1-оксида (2,50 г неочищенный) получают в виде коричневой камеди.

Стадия 2: 3-метил-4-нитропиридазин 1-оксид



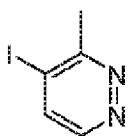
К раствору 3-метилпиридазин 1-оксида (4,00 г, 36,3 ммоль, 1,00 экв.) в H_2SO_4 (45,0 мл) добавляют HNO_3 (15,9 г, 242 ммоль, 11,4 мл, 96,0% чистота, 6,67 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (150 мл) при 0°C и экстрагируют ДХМ (50,0 мл * 5). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток (~2,50 г) очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г SepaFlash® Silica Flash колонка, элюент 50~80% Дихлорметан/Петролейный эфир градиент @ 40 мл/мин). 3-Метил-4-нитропиридазин 1-оксид (900 мг, 5,80 ммоль, 16% выход) получают в виде желтой камеди.

Стадия 3: 3-метилпиридазин-4-амин



К раствору 3-метил-4-нитропиридазина 1-оксида (900 мг, 5,80 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,0 мл) добавляют Raney-Ni (1,00 г) и AcOH (3,15 г, 52,5 ммоль, 3,00 мл, 9,04 экв.) под N_2 . Суспензию дегазируют под вакуумом и продувают H_2 несколько раз. Смесь перемешивают под H_2 (15 ф./кв.д.) при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. 3-метилпиридазин-4-амин (1,00 г, неочищенный, HOAc) получают в виде зеленого твердого вещества.

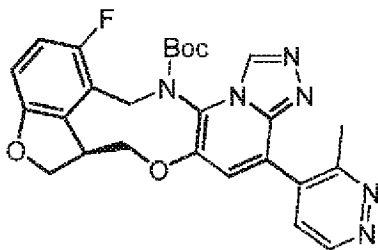
Стадия 4: 4-йод-3-метилпиридазин



К раствору 3-метилпиридазин-4-амин (1,00 г, 5,91 ммоль, 1,00 экв., HOAc) и CH_2I_2

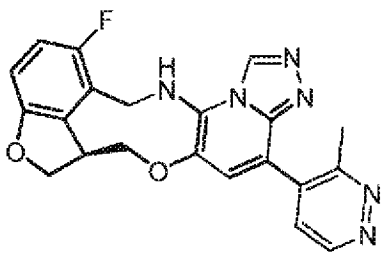
(7,92 г, 29,6 ммоль, 2,38 мл, 5,00 экв.) в MeCN (30,0 мл) добавляют изопентилнитрит (1,52 г, 13,0 ммоль, 1,75 мл, 2,20 экв.) в MeCN (20,0 мл) при 0°C под N₂. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г SepaFlash® Silica Flash колонка, элюент 0~50% Этилацетат/Петролейный эфир градиент @ 40 мл/мин). 10,0 мл диоксана добавляют во фракцию, содержащую продукт. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении до получения остаточного объема ~3 мл (в большей части диоксан). 3-метилпиридазин-4-амин (200 мг, 1,83 ммоль, 31% выход) восстанавливают в виде коричневого твердого вещества. Примечание: после хроматографии на силикагеле, если фракцию полностью концентрируют, продукт разлагается. Выход оценивают, и продукт применяют в виде раствора в диоксане.

Стадия 5: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Реакцию проводят в 7 параллельных партиях. Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (30,0 мг, 42,8 мкмоль, 1,00 экв.), 4-йод-3-метилпиридазина (18,8 мг, 85,5 мкмоль, 2,00 экв.), LiCl (2,72 мг, 64,2 мкмоль, 1,31 мкл, 1,50 экв.), Pd(PPh₃)₄ (4,94 мг, 4,28 мкмоль, 0,100 экв.) и CuI (4,07 мг, 21,4 мкмоль, 0,500 экв.) в диоксане (1,50 мл) дегазируют и продувают азотом 3 раза при 25°C, и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой азота. Партии объединяют. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат был полностью потреблен, и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/MeOH=6/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (100 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

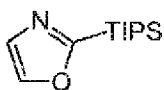
Стадия 6: (S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Смесь трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 198 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (3,00 мл) перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (условия муравьиной кислоты). (S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин (21,1 мг, 51,6 мкмоль, 26% выход, 98,9% чистота) получают в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,47 (с, 1H), 9,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,72 (дд, J=8,6, 3,8 Гц, 1H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,87-4,75 (м, 1H), 4,54 (кв, J=9,7 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=9,6, 3,5 Гц, 1H), 4,05 (шс, 1H), 3,94-3,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 405,1 (M+H).

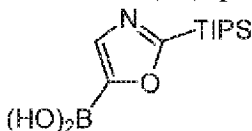
Пример 146: (S)-12-фтор-4-(оксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 2-(триизопропилсилил)оксазол



Реакцию проводят в двух параллельных партиях. К перемешиваемому раствору оксазола (1,00 г, 14,5 ммоль, 926 мкл, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 6,37 мл, 1,10 экв.) при -30°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при -30°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляют TIPS-OTf (4,88 г, 15,9 ммоль, 4,28 мл, 1,10 экв.) при -10°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Партии объединяют. Полученную смесь гасят добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (10,0 мл) и экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/EtOAc=1/0-1/1) с получением 2-(триизопропилсилил)оксазола (3,00 г, 13,3 ммоль, 46% выход) в виде желтого масла.

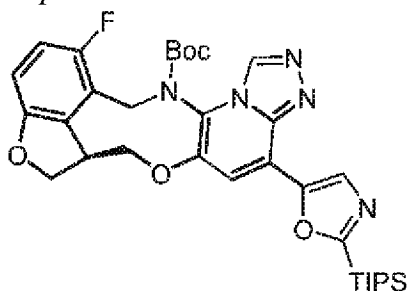
Стадия 2: (2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)бороновая кислота



К раствору 2-(триизопропилсилил)оксазола (400 мг, 1,77 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 781 мкл, 1,10 экв.) по каплям при -78°C под N₂. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Триизопропилборат (668 мг, 3,55 ммоль, 816 мкл, 2,00 экв.) добавляют при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в

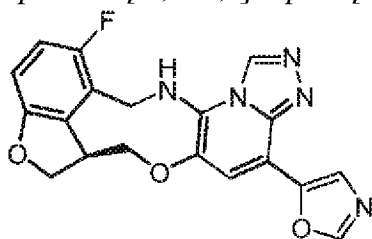
течение 1 ч затем при 15°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показывает полное превращение. MeOH (2,00 мл) добавляют и смесь концентрируют под вакуумом с получением (2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)бороновой кислоты (477 мг, неочищенный) в виде желтого масла, который применяют непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.) и (2-триизопропилсилилоксазол-5-ил)бороновой кислоты (205 мг, 763 мкмоль, 2,50 экв.) в диоксане (6,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляют KOAc (59,9 мг, 611 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (22,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.). Полученный раствор перемешивают при 90°C под азотом в течение 12 ч. Смесь концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, ПЭ:EtOAc=3:2) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (110 мг, 173 мкмоль, 56% выход) в виде желтого масла.

Стадия 4: (S)-12-фтор-4-(оксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

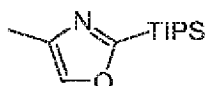


К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (110 мг, 173 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (2,00 мл) при 15°C и полученный раствор перемешивают при 15°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает неполное превращение. Дополнительный ТФК (2,00 мл) добавляют, и полученный раствор перемешивают при 15°C в течение 3 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют под потоком азота досуха. Неочищенный

продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (FA) с получением (S)-12-фтор-4-(оксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонина (28,5 мг, 67,0 мкмоль, 38% выход, 100% чистота, формиат) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 8,92 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,83 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,65-6,62 (м, 1H), 5,24-5,22 (м, 1H), 5,12-5,08 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,67-4,60 (м, 2H), 4,28-4,25 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 380,1 (M+H).

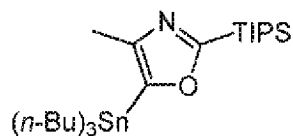
Пример 147: (S)-12-фтор-4-(4-метилоксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: 4-метил-2-(триизопропилсилил)оксазол



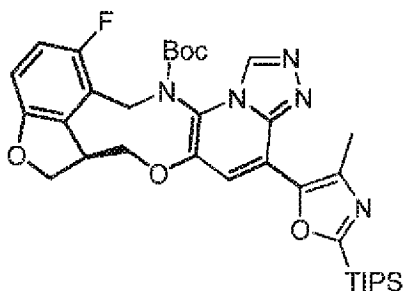
К раствору 4-метилоксазола (1,50 г, 18,1 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 7,94 мл, 1,10 экв.) при -30°C под N_2 . Полученный раствор перемешивают при -30°C в течение 0,5 ч. TIPS-OTf (6,08 г, 19,9 ммоль, 5,34 мл, 1,10 экв.) добавляют при -10°C под N_2 , и полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (15,0 мл) добавляют, смесь экстрагируют EtOAc (10,0 мл * 3), объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10,0 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и под вакуумом. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией на основном Al_2O_3 (ПЭ:EtOAc=1:0-10:1). 4-метил-2-(триизопропилсилил)оксазол (3,50 г, 14,6 ммоль, 81% выход) получают в виде желтого масла. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 7,49 (с, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,44-1,36 (м, 3H), 1,12 (д, $J=7,6$ Гц, 18H).

Стадия 2: 4-метил-5-(трибутилстаннил)-2-(триизопропилсилил)оксазол



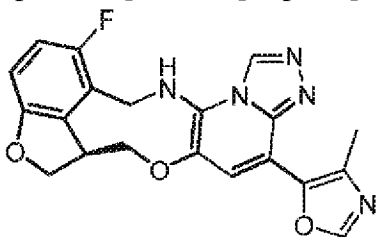
К раствору 4-метил-2-(триизопропилсилил)оксазола (0,200 г, 835 мкмоль, 1,00 экв.) в ТГФ (4,00 мл) добавляют *n*-BuLi (2,50 М, 368 мкл, 1,10 экв.) по каплям при -78°C под N_2 , и полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Трибутил(хлор)станнан (299 мг, 919 мкмоль, 247 мкл, 1,10 экв.) добавляют при -78°C и полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем при 15°C в течение 2 ч. MeOH (2,00 мл) добавляют и смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают *преп*-ТСХ (ПЭ:EtOAc=10:1). 4-метил-5-(трибутилстаннил)-2-(триизопропилсилил)оксазол (320 мг, 606 мкмоль, 72% выход) получают в виде бесцветного масла.

*Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат*



К раствору 4-метил-5-(трибутилстаннил)-2-(триизопропилсилил)оксазола (194 мг, 366 мкмоль, 1,20 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₄ (35,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (25,9 мг, 611 мкмоль, 12,5 мкл, 2,00 экв.) и CuI (23,3 мг, 122 мкмоль, 0,400 экв.) под N₂. Полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают *преп*-ТСХ (ПЭ:EtOAc=1:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (180 мг, 277 мкмоль, 90% выход) получают в виде желтого масла.

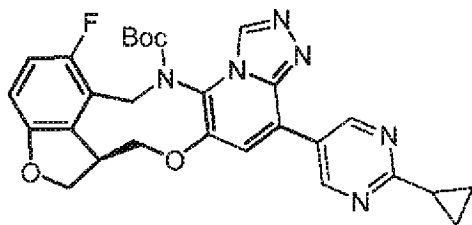
Стадия 4: (S)-12-фтор-4-(4-метилоксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-метил-2-(триизопропилсилил)оксазол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (180 мг, 277 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,50 мл) добавляют ТФК (1,50 мл) при 15°C и полученный раствор перемешивают при 15°C в течение 4 ч. Смесь концентрируют под вакуумом. Остаток очищают *преп*-ВЭЖХ (ФА) с получением (S)-12-фтор-4-(4-метилоксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонины (29,1 мг, 64,7 мкмоль, 23% выход, 97,7% чистота, формиат) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CDCl₃ 400 МГц δ=ч./млн. 8,95 (шс, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,87 (т, J=9,2 Гц, 1H), 6,69-6,66 (м, 1H), 5,30 (шс, 1H), 5,15-5,09 (м, 1H), 4,90-4,86 (м, 1H), 4,68-4,63 (м, 2H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 2H), 2,52 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 394,1 (M+H).

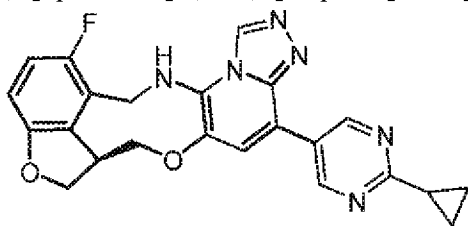
Пример 148: (S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин

Стадия 1: трет-бутил (S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и воде (0,500 мл) добавляют 2-циклопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (150 мг, 609 мкмоль, 2,00 экв.), Na₂CO₃ (64,7 мг, 611 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (22,3 мг, 30,5 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=0/1). трет-Бутил (S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (260 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: (S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин



Раствор трет-бутил (S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (160 мг, 302 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (5,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показывает неполное превращение. Смесь перемешивают при 100°C в течение дополнительных 6 ч. ЖХ-МС показывает завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (3,00 мл). Смесь очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 30%-60%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин (67,6 мг, 142 мкмоль, 46% выход, 99,5% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,47 (с, 1H), 9,39 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,70 (шт, J=6,1 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 4,95-4,75 (м, 2H), 4,58-4,49 (м, 2H), 4,22 (шдд, J=9,5, 2,8 Гц, 1H), 4,03 (шд, J=9,2 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 431,1 (M+H).

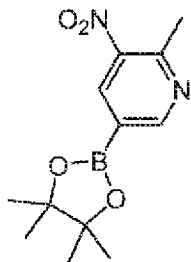
Пример

149:

(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-

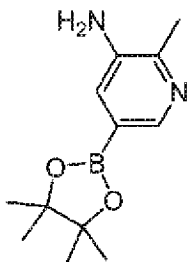
[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-4-ил)-2-метилпиридин-3-амин

Стадия 1: 2-метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



К раствору 5-бром-2-метил-3-нитропиридина (1,00 г, 4,61 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (15,0 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,75 г, 6,91 ммоль, 1,50 экв.), KOAc (905 мг, 9,22 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (337 мг, 461 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Вода (10,0 мл) добавляют к смеси, смесь экстрагируют этилацетатом (8,00 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). 2-Метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (1,15 г, 4,35 ммоль, 94% выход) получают в виде белого твердого вещества.

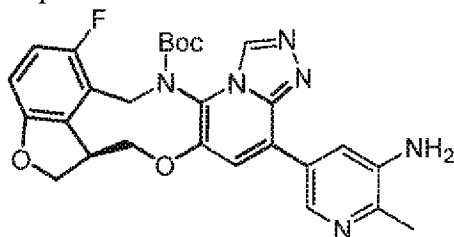
Стадия 2: 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин



К раствору 2-метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (1,15 г, 4,35 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (25,0 мл) добавляют 10% Pd/C (2,32 г, 50,0% чистота) под атмосферой азота. Суспензию дегазируют и продувают H₂ 5 раз. Смесь перемешивают под H₂ (15 ф./кв.д.) при 20°C в течение 4 ч. ЖХ-МС показывает, что 2-метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин был полностью потреблен и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (850 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

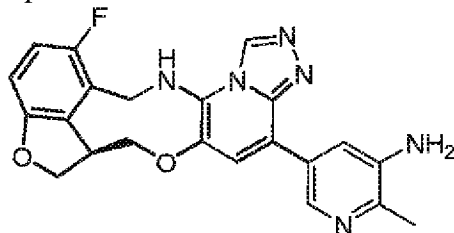
Стадия 3: трет-бутил (S)-4-(5-амино-6-метилтиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-

14(8H)-карбоксилат



К раствору 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин (143 мг, 611 мкмоль, 2,00 экв.) в воде (0,700 мл) и EtOH (4,90 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), KOAc (59,9 мг, 610 мкмоль, 2,00 экв.) и 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметил-анилин дихлорпалладий (21,6 мг, 30,5 мкмоль, 21,6 мкл, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают *prep*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/MeOH=10/1). трет-Бутил (S)-4-(5-амино-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (138 мг, 266 мкмоль, 87% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: (S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-3-амин

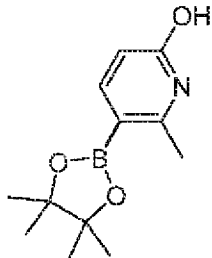


Раствор трет-бутил (S)-4-(5-амино-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (110 мг, 212 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (5,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (3,00 мл). Смесь очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini-NX 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 10%-40%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-3-амин (37,3 мг, 89,1 мкмоль, 42% выход, 99,9% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,43 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,50 (шт, J=6,2 Гц, 1H), 6,95 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,95-4,72 (м, 2H), 4,59-4,47 (м, 2H), 4,22 (шдд, J=9,6, 3,0 Гц, 1H), 4,02 (шд, J=8,9 Гц, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,31 (с, 3H).

ЖХМС (ИЭР+): m/z 419,1 (M+H).

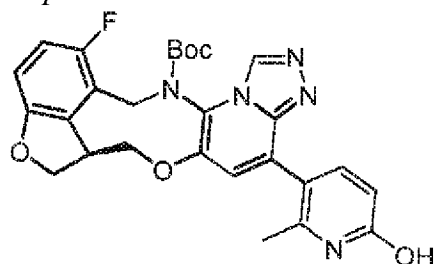
Пример 150: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ол

Стадия 1: 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ол



К раствору 5-бром-6-метилпиридин-2-ола (1,00 г, 5,32 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (12,0 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,02 г, 7,95 ммоль, 1,50 экв.), KOAc (1,04 г, 10,6 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (390 мг, 533 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. Воду (15,0 мл) добавляют к смеси, смесь экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают ЖХСД (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/0-1/1). 6-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ол (690 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

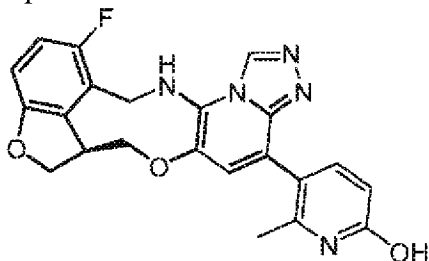
Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (120 мг, 244 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и воде (0,500 мл) добавляют 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ол (230 мг, 977 мкмоль, 4,00 экв.), Na₂CO₃ (51,8 мг, 489 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (17,9 мг, 24,4 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под атмосферой азота. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой азота. ЖХ-МС показывает, что трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат остается, и определен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении.

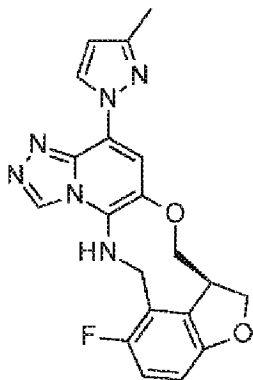
Остаток очищают *преп*-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/MeOH=5/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(6-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (95,0 мг, 183 мкмоль, 74% выход) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ол



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(6-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 385 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,00 мл, 70,2 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (2,00 мл). Смесь очищают кислой *преп*-ВЭЖХ (колонка: Luna Omega 5u Polar C18 100A; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 15%-40%, 7 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ол (104 мг, 228 мкмоль, 59% выход, 100% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,53 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 1H), 6,72-6,64 (м, 2H), 5,19 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,95 (шд, J=14,8 Гц, 1H), 4,76 (шдд, J=10,0, 4,3 Гц, 1H), 4,63 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 4,13-4,05 (м, 1H), 3,953-3,85 (м, 1H), 2,25 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,1 (M+H).

Пример 151: (S)-12-фтор-4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин



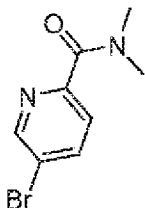
3-Метил-1Н-пиразол (0,0492 мл, 0,611 ммоль) добавляют к смеси трет-бутил (S)-4-

бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (Пример 17; 150 мг, 0,305 ммоль), K_3PO_4 (130 мг, 0,611 ммоль), CuI (5,81 мг, 0,0305 ммоль) и транс-*N, N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин (0,0193 мл, 0,122 ммоль) в толуоле (0,600 мл) под N_2 . Смесь нагревают при 115°C в течение 18 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (12,0 г картридж), элюируя $EtOAc$ в гексане (0-100%) с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата в виде твердого вещества (60 мг, 31%). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$:493,16. ВЭЖХ (A05) t_R =2,78 мин.

Твердое вещество разбавляют $HFIP$ (3,00 мл) и перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией с обращенной фазой (ВЕН C18 30×150 АЦН/AmBicarb 19 мин, 35-55%) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (5,77 мг). 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,50 (с, 1Н), 8,96 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,42 (т, $J=6,0$ Гц, 1Н), 6,93 (дд, $J=10,3, 8,7$ Гц, 1Н), 6,67 (дд, $J=8,7, 3,8$ Гц, 1Н), 6,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 4,86 (дд, $J=14,9, 5,7$ Гц, 1Н), 4,75 (дд, $J=15,3, 6,4$ Гц, 1Н), 4,58-4,47 (м, 2Н), 4,24 (дд, $J=9,6, 3,5$ Гц, 1Н), 4,09-3,98 (м, 1Н), 3,86 (т, $J=11,5$ Гц, 1Н), 2,29 (с, 3Н). m/z (ЭР+) $[M+H]^+$:393,2. ВЭЖХ (ВЕН C18 5-100% АЦН/AmForm 10 мМ рН4) t_R =1,46 мин.

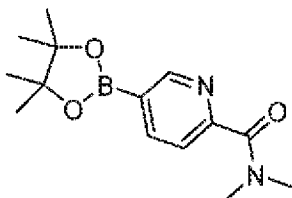
Пример 152: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиколинамид

Стадия 1: 5-бром-N, N-диметилпиколинамид



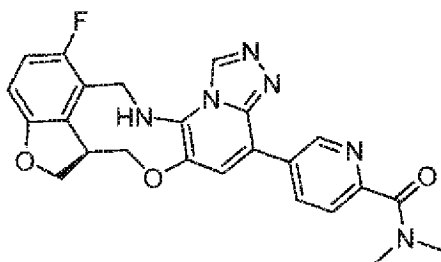
К раствору 5-бромпиколиновой кислоты (1,00 г, 4,95 ммоль, 1,00 экв.), *N*-метилметанамина (484 мг, 5,94 ммоль, 1,20 экв., HCl соль) в ДМФ (10 мл) добавляют ДИПЭА (1,28 г, 9,90 ммоль, 1,72 мл, 2,00 экв.) и $NATU$ (2,26 г, 5,94 ммоль, 1,2 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 10 ч. ЖХМС показывает, что 5-бромпиколиновая кислота была полностью потреблена и продукт определен. К смеси добавляют воду (20 мл), смесь экстрагируют $EtOAc$ (20 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают ЖХСД (SiO_2 , ПЭ: $EtOAc$ =1:0 до ПЭ: $EtOAc$ =1:1). 5-Бром-N, N-диметилпиколинамид (560 мг, 2,44 ммоль, 49% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: N, N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамид



К раствору 5-бром-N, N-диметилпиколинамида (500 мг, 2,18 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (831 мг, 3,27 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют KOAc (643 мг, 6,55 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (89,1 мг, 109 мкмоль, 0,0500 экв.) под атмосферой азота при 25°C. Смесь перемешивают при 80°C в течение 10 ч под атмосферой азота. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ:EtOAc=1:0 до EtOAc:MeOH=5:1) с получением N, N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (100 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

Стадия 3: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиколинамид

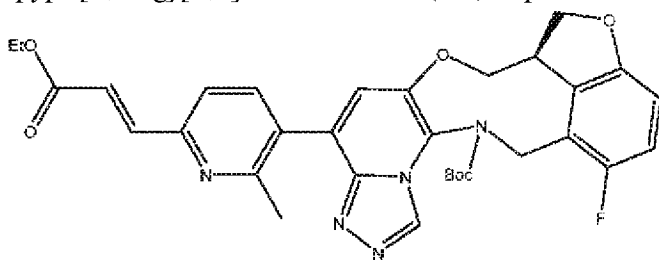


К раствору N, N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиколинамида (74,1 мг, 268 мкмоль, 1,50 экв.), (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина (70,0 мг, 179 мкмоль, 1,00 экв.) и NaHCO₃ (75,2 мг, 895 мкмоль, 34,8 мкл, 5,00 экв.) в диоксане (1,00 мл) и воде (0,100 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (13,1 мг, 17,9 мкмоль, 0,100 экв.) под азотом при 25°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C под азотом в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeOH (2 мл) и диоксид кремния-тиол (180 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl, % ≤ 0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и смесь перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Суспензию фильтруют, фильтрат концентрируют и полученный остаток очищают кислой преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl) - АЦН]; В%: 20%-50%, 10 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиколинамид (40,6 мг, 80,56 мкмоль, 45% выход, 98,6% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,62 (с, 1H), 9,00 (шс, 1H), 8,41 (шд, J=7,9

Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 6,90 (т, J=9,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 5,19 (д, J=14,7 Гц, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,85-4,74 (м, 1H), 4,62 (шт, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (шд, J=8,6 Гц, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,13 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 461,2 (M+H).

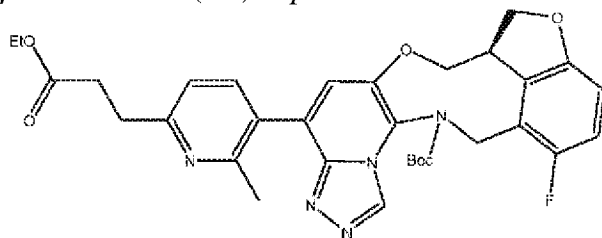
Пример 153: (S)-3-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-N-метилпропанамид

Стадия 1: трет-бутил (с,Е)-4-(6-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этил (Е)-3-(6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)акрилата (678 мг, 2,14 ммоль, 3,50 экв.) и трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (300 мг, 611 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) и H₂O (1,60 мл) добавляют Na₂CO₃ (129 мг, 1,22 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (44,7 мг, 61,1 мкмоль, 0,100 экв.) при 15°C. Полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под N₂. ЖХМС показывает неполное превращение. Смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает завершение реакции. Смесь концентрируют в вакууме. Смесь очищают ЖХСД (SiO₂, ПЭ/ЕtОAc=1/0 до 0/1) с получением трет-бутил (с,Е)-4-(6-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 332 мкмоль, 54% выход) в виде желтого масла.

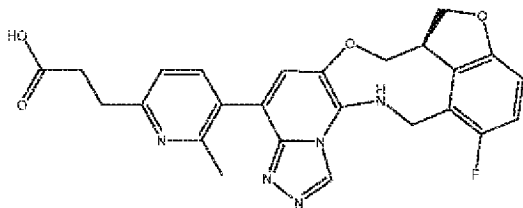
Стадия 2: трет-бутил (S)-4-(6-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил (с,Е)-4-(6-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (180 мг, 299 мкмоль, 1,00 экв.) в

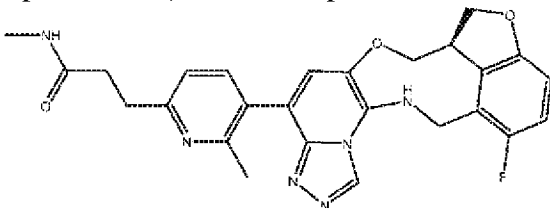
MeOH (10,0 мл) добавляют 10% Pd/C (50,0 мг, 50% чистота) при 15°C под N₂. Полученную смесь перемешивают при 15°C под H₂ (15 ф./кв.д.) в течение 12 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. трет-Бутил (S)-4-(6-(3-этокси-3-оксопропил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (150 мг, неочищенный) получают в виде желтого масла.

*Стадия 3: (S)-3-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)пропановая кислота*



К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-(6-(3-этокси-3-оксопропил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (150 мг, 248 мкмоль, 1,00 экв.) в воде (1,00 мл) и MeOH (2,00 мл) добавляют NaOH (19,9 мг, 497 мкмоль, 2,00 экв.) при 15°C. Полученную смесь перемешивают при 15°C в течение 12 ч. Смесь концентрируют в вакууме для удаления MeOH. Водную фазу подкисляют водным раствором HCl (2,00 М) до pH=2~3 и водный слой концентрируют в вакууме. (S)-3-(5-(14-(трет-бутоксикарбонил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)пропановую кислоту (130 мг, неочищенная, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 4: (S)-3-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-N-метилпропанамид*

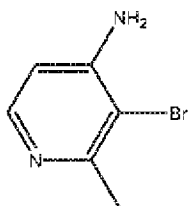


К перемешиваемому раствору (S)-3-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)пропановой кислоты (120 мг, 252 мкмоль, 1,00 экв., HCl соль), метанамина гидрохлорида (34,1 мг, 505 мкмоль, 2,00 экв.) и ДИПЭА (196 мг, 1,51 ммоль, 264 мкл, 6,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют НАТУ (192 мг, 505 мкмоль, 2,00 экв.) при 15°C. Полученную смесь перемешивают при 30°C в течение 12 ч. Смесь очищают нейтральной преп-ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-АЦН]; В%: 10%-40%, 8 мин). (S)-3-(5-(12-фтор-

7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-N-метилпропанамид (37,7 мг, 75,9 мкмоль, 30% выход, 98,3% чистота) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CDCl_3 400 МГц δ =ч./млн. 8,88 (с, 1H), 7,63 (д, J =7,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,90 (т, J =9,4 Гц, 1H), 6,76 (шс, 1H), 6,69 (дд, J =8,7, 3,9 Гц, 1H), 5,18-5,03 (м, 2H), 4,85 (шдд, J =12,7, 4,0 Гц, 1H), 4,71-4,58 (м, 2H), 4,27 (дд, J =9,7, 3,2 Гц, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,88-3,80 (м, 1H), 3,14 (т, J =7,0 Гц, 2H), 2,81 (д, J =4,8 Гц, 3H), 2,68 (т, J =7,0 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 489,2 (M+H).

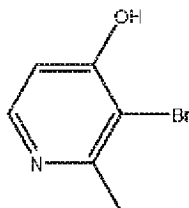
Пример 154:

Стадия 1: 3-бром-2-метилпиридин-4-амин



Раствор 2-метилпиридин-4-амина (3,00 г, 27,7 ммоль, 1,00 экв.) в 40,0% HBr (30,0 мл) водный раствор перемешивают при 70°C и раствор H_2O_2 (12,6 г, 55,5 ммоль, 10,7 мл, 15,0% чистота, 2,00 экв.) добавляют по каплям в течение 1 ч с такой скоростью, что температура реакционной смеси остается 70°C. Смесь перемешивают в течение еще 1 ч при 70°C. Смесь выливают на измельченный лед (40,0 г). pH доводят до 7 твердым NaHCO_3 . Смесь экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 3-Бром-2-метилпиридин-4-амин (3,00 г, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 7,76 (д, J =5,8 Гц, 1H), 6,52 (д, J =5,8 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H).

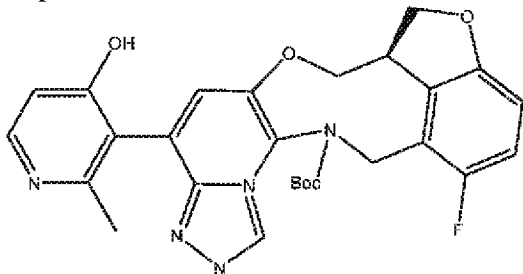
Стадия 2: 3-бром-2-метилпиридин-4-ол



H_2SO_4 (2,10 г, 21,4 ммоль, 1,14 мл, 4,00 экв.) (98% чистота) и 3-бром-2-метилпиридин-4-амин (1,00 г, 5,35 ммоль, 1,00 экв.) добавляют последовательно к H_2O (8,00 мл) при 0°C и затем NaNO_2 (553 мг, 8,02 ммоль, 1,50 экв.) в H_2O (8,00 мл) добавляют по каплям для сохранения температуры 0-5°C. После перемешивания при 15°C в течение 1 ч, реакционную смесь нагревают при 95°C в течение дополнительных 2 ч. Смесь выливают на измельченный лед (20,0 г) и pH доводят до 8 твердым NaHCO_3 . Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1 и затем

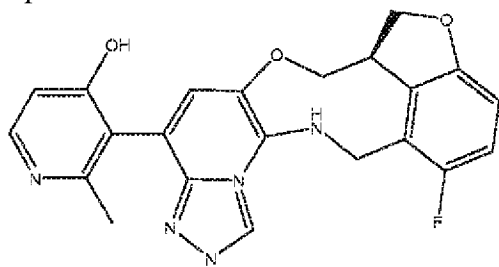
Этилацетат/Метанол=1/0 до 10/1). 3-Бром-2-метилпиридин-4-ол (1,80 г, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Реакцию проводят в двух параллельных партиях. К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(трибутилстаннил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (50,0 мг, 71,3 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (3,00 мл) добавляют 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (5,05 мг, 7,13 мкмоль, 5,05 мкл, 0,100 экв.) и 3-бром-2-метилпиридин-4-ол (26,8 мг, 143 мкмоль, 2,00 экв.) при 20°C. Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч под N₂. Партии объединяют и концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Этилацетат/МеОН=5/1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(4-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (100 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: (S)-3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-4-ол

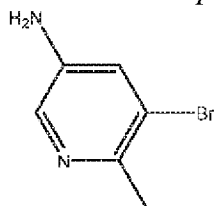


К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(4-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (80,0 мг, 154 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,00 мл) добавляют ТФК (0,750 мл) при 20°C. Смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 20%-40%, 8 мин). (S)-3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-4-ол (28,0 мг, 61,4 мкмоль, 40% выход, 100% чистота, HCl соль) получают

в виде беловатого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц $\delta=\text{ч.}/\text{млн.}$ 9,53 (с, 1H), 8,44 (шс, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,23 (шдд, $J=18,5$, 6,6 Гц, 1H), 6,93 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1H), 5,20 (шдд, $J=14,6$, 6,4 Гц, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,73 (шс, 1H), 4,62 (шт, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J=9,7$, 3,1 Гц, 1H), 4,07 (шс, 1H), 3,89 (шс, 1H), 2,63 (с, 1,5H), 2,53 (с, 1,5H). ^1H ЯМР DMSO-d_6 400 МГц $\delta=\text{ч.}/\text{млн.}$ 14,77 (шс, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,49 (шс, 1H), 8,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,78 (шс, 1H), 7,31 (шс, 1H), 6,99 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,6$, 3,7 Гц, 1H), 5,01-4,91 (м, 1H), 4,85 (шс, 1H), 4,59-4,42 (м, 2H), 4,30-4,16 (м, 1H), 4,08 (шс, 1H), 3,83 (шс, 1H), 2,38 (шс, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,2 (M+H).

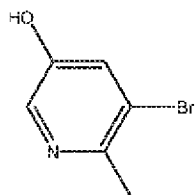
Пример 200:

Стадия 1: 5-бром-6-метилтиридин-3-амин



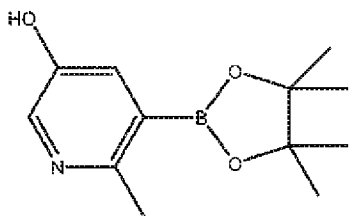
К раствору 3-бром-2-метил-5-нитропиридина (5,00 г, 23,0 ммоль, 1,00 экв.) и NH_4Cl (6,25 г, 117 ммоль, 5,07 экв.) в MeOH (100 мл) и H_2O (100 мл) добавляют Fe (5,15 г, 92,2 ммоль, 4,00 экв.) при 25°C и смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. ЖХМС показывает, что 3-бром-2-метил-5-нитропиридин был полностью потреблен и определяет желаемую массу. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении для удаления MeOH и затем экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением 5-бром-6-метилпиридин-3-амин (3,91 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 5-бром-6-метилтиридин-3-ол



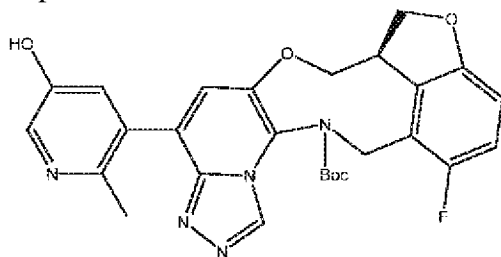
К смеси 5-бром-6-метилпиридин-3-амин (3,40 г, 18,2 ммоль, 1,00 экв.), трифторборана гидрофторида (21,6 г, 98,3 ммоль, 15,3 мл, 40,0% чистота, 5,41 экв.) и H_2O (15,0 мл) добавляют по каплям раствор NaNO_2 (1,38 г, 20,0 ммоль, 1,10 экв.) в H_2O (15,0 мл) при 0°C . Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Воду (15,0 мл) добавляют к смеси, которую затем перемешивают при 100°C в течение 12 ч. pH смеси доводят до 8 с NaHCO_3 . Осадок отфильтровывают и сушат при пониженном давлении. 5-Бром-6-метилпиридин-3-ол (3,34 г, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиридин-3-ол



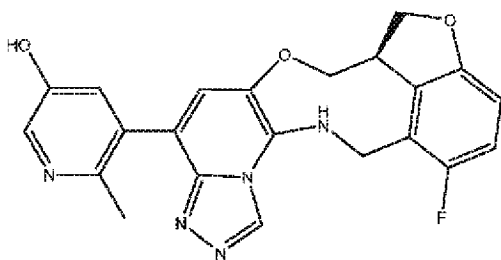
К раствору 5-бром-6-метилпиридин-3-ол (3,34 г, 17,8 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (100 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6,77 г, 26,7 ммоль, 1,50 экв.), KOAc (3,49 г, 35,5 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (1,30 г, 1,78 ммоль, 0,100 экв.) при 25°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под азотом. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который применяют непосредственно на следующей стадии. 6-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ол (4,20 г, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-гидрокси-2-метилтиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Реакцию проводят в 5 параллельных партий. К раствору 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ола (120 мг, 509 мкмоль, 5,00 экв.) в H₂O (0,300 мл) и диоксане (2,00 мл) добавляют KOAc (20,0 мг, 204 мкмоль, 2,00 экв.), трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (50,0 мг, 102 мкмоль, 1,00 экв.) и 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (10,8 мг, 15,3 мкмоль, 10,8 мкл, 0,150 экв.) при 25°C и смесь перемешивают при 90°C под азотом в течение 12 ч. Партии объединяют. Полученную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Этилацетат:Метанол=10:1). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(5-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (200 мг, 385 мкмоль, 76% выход) получают в виде коричневого твердого вещества.

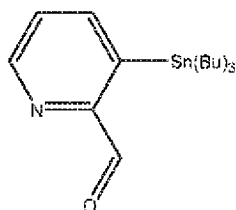
Стадия 5: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилтиридин-3-ол



Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(5-гидрокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (200 мг, 385 мкмоль, 1,00 экв.) в HFIP (2,00 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeCN (4,00 мл) и смесь очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 1%-50%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-Фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ол (65,0 мг, 140 мкмоль, 36,3% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-*d*₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,42 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49 (шт, J=6,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,70 (дд, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 4,97-4,87 (м, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,54 (т, J=9,5 Гц, 1H), 4,47 (шд, J=7,3 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,7, 3,4 Гц, 1H), 4,09-3,98 (м, 1H), 3,91-3,80 (м, 1H), 2,25 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,2 (M+H).

Пример 155: (S)-3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)метанол

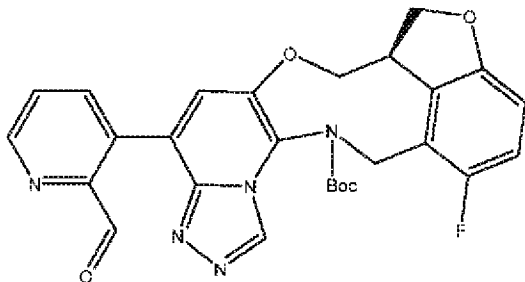
Стадия 1: 3-(трибутилстаннил)пиридин-2-альдегид



Реакцию проводят в 2 параллельных партии. К раствору N, N',N'-триметилэтан-1,2-диамина (572 мг, 5,60 ммоль, 728 мкл, 1,20 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют n-BuLi (2,50 М, 1,87 мл, 1,00 экв.) при -20°C под азотом. Полученный раствор перемешивают при -20°C в течение 15 мин затем пиридин-2-карбальдегид (0,500 г, 4,67 ммоль, 1,00 экв.) добавляют при -20°C, и раствор перемешивают при -20°C в течение 15 мин. Другую порцию n-BuLi (2,50 М, 2,80 мл, 1,50 экв.) добавляют при -20°C, полученный раствор перемешивают при -20°C в течение 0,5 ч и трибутил(хлор)станнан (4,56 г, 14,0 ммоль, 3,77 мл, 3,00 экв.) добавляют при -40°C. Реакционную смесь перемешивают при -40°C в течение 1 ч. Реакционные партии объединяют, полученную смесь выливают в холодную (0°C) HCl (1,00 М; 10,0 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (20,0 мл * 3). Объединенные

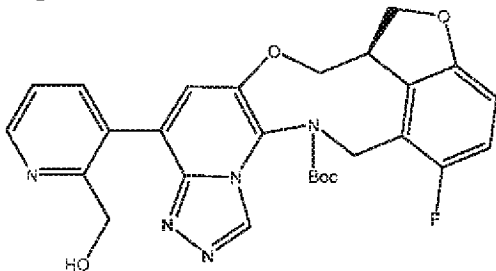
органические слои промывают насыщенным раствором соли (10,0 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают ЖХСД (ПЭ:EtOAc=1:0-10:1). 3-(Трибутилстаннил)пиколинальдегид (2,20 г, 5,55 ммоль, 59,5% выход) получают в виде желтого масла, которое применяют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-формилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Реакцию проводят в 9 параллельных партиях. К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (100 мг, 204 мкмоль, 1,00 экв.) и неочищенного 3-(трибутилстаннил)пиколинальдегида (242 мг, 611 мкмоль, 3,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) добавляют $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (15,6 мг, 30,5 мкмоль, 0,150 экв.) и полученный раствор перемешивают при 120°C в течение 12 ч под азотом. ЖХМС показывает, что трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат остается, и желаемый мс определяют на ЖХМС. Параллельные реакции объединяют, и полученную смесь концентрируют под вакуумом. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (SiO_2 , EtOAc:MeOH=10:1). Неочищенный трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(2-формилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат получают в виде коричневого масла, которое применяют непосредственно на следующей стадии.

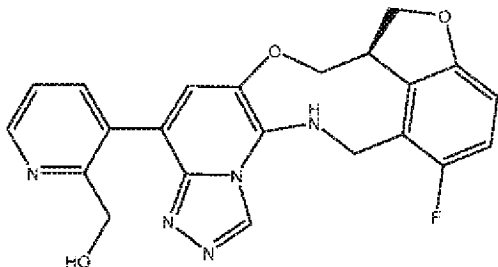
Стадия 3: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



К раствору трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-формилпиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (110 мг, 213 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляют NaBH_4 (9,65 мг, 255 мкмоль, 1,20 экв.) при 10°C и полученный раствор перемешивают при 10°C в течение

0,5 ч. Смесь концентрируют под вакуумом с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (110 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое применяют непосредственно на следующей стадии.

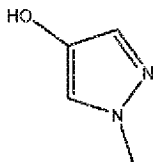
Стадия *4:* (S)-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)метанол



Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилата (140 мг, 269 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl/MeOH (3,00 мл; 4,00 М) перемешивают при 10°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищают преп-ВЭЖХ (колонок: Phenomenex Luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 13%-27%). QC показывает недостаточную чистоту, и продукт очищают преп-ВЭЖХ снова (колонок: Phenomenex Luna C18 80*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% HCl)-АЦН]; В%: 10%-25%) с получением (S)-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)метанола (21,4 мг, 45,9 мкмоль, 17% выход, 97,7% чистота, HCl соль) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,58 (с, 1H), 8,90 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,68 (дд, J=8,4, 3,6 Гц, 1H), 5,23-5,19 (м, 1H), 4,98-4,87 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,77- 4,76 (м, 1H), 4,62 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 420,1 (M+H).

Пример 156: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ол

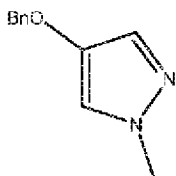
Стадия 1: 1-метил-1Н-пиразол-4-ол



К раствору 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (5,00 г, 24,0 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляют NaOH (3,00 М, 16,0 мл, 2,00 экв.) и H₂O₂ (5,45 г, 48,1 ммоль, 4,62 мл, 30% чистота, 2,00 экв.) при 0°C и смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. К смеси добавляют HCl (12,0 М, 3,72 мл), и смесь экстрагируют

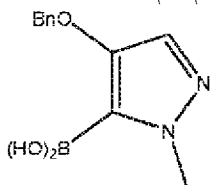
смесь ДХМ и MeOH (9:1, 40,0 мл * 4). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. 1-Метил-1H-пиразол-4-ол (5,10 г, неочищенный) получают в виде желтого масла.

Стадия 2: 4-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол



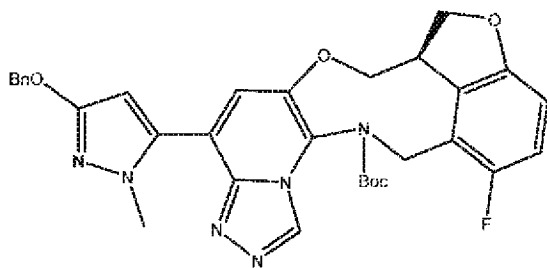
К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-ола (2,00 г, 20,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (20,0 мл) добавляют NaH (815 мг, 20,4 ммоль, 60% чистота, 1,00 экв.) при 0°C, смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин. BnBr (5,23 г, 30,6 ммоль, 3,63 мл, 1,50 экв.) добавляют к смеси при 25°C и смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Воду (20,0 мл) добавляют, смесь экстрагируют EtOAc (30,0 мл * 3), объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 4-(Бензилокси)-1-метил-1H-пиразол (800 мг, 4,25 ммоль, 21% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 3: (4-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновая кислота



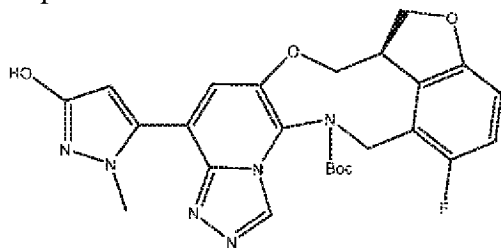
К раствору 4-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразола (750 мг, 3,98 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляют n-BuLi (2,50 M, 1,59 мл, 1,00 экв.) по каплям при -78°C под азотом. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Триизопропил борат (749 мг, 3,98 ммоль, 916 мкл, 1,00 экв.) добавляют при -78°C, и полученный раствор перемешивают при -78°C под азотом в течение 1 ч и затем при 15°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает неполное превращение. К смеси добавляют n-BuLi (2,50 M, 1,59 мл, 1,00 экв.) по каплям при -78°C под азотом и полученный раствор перемешивают при -78°C под N_2 в течение 1 ч затем добавляют триизопропил борат (749 мг, 3,98 ммоль, 91,0 мкл, 1,00 экв.) при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при -78°C под азотом в течение 1 ч, затем при 15°C в течение 12 ч. ЖХМС показывает, что превращение было полным. MeOH (5,00 мл) добавляют. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением (4-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (1,24 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, который применяют сразу на следующей стадии.

Стадия 4: трет-бутил (S)-4-(3-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]тиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазониин-14(8H)-карбоксилат



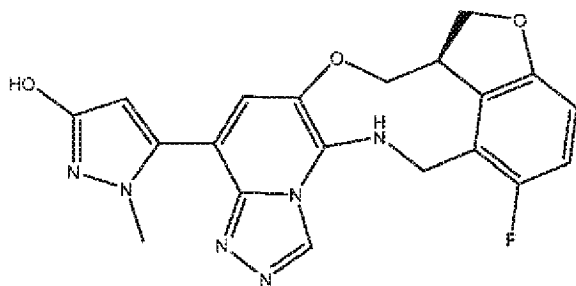
Проводят две параллельные реакции. К раствору (4-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (354 мг, 1,53 ммоль, 5,00 экв.) в диоксане (5,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляют трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (150 мг, 305 мкмоль, 1,00 экв.), 4-дитрет-бутилфосфанил-N, N-диметиланилин дихлорпалладий (32,4 мг, 45,8 мкмоль, 32,4 мкл, 0,150 экв.) и KOAc (59,9 мг, 611 мкмоль, 2,00 экв.) при 25°C и реакционную смесь перемешивают при 90°C под N₂ в течение 12 ч. Партии объединяют. Смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Этилацетат:Метанол=20:1). трет-Бутил (S)-4-(3-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (280 мг, неочищенный) получают в виде желтого твердого вещества.

*Стадия 5: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат*



К раствору трет-бутил (S)-4-(3-(бензилокси)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (280 мг, 468 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляют 10% Pd/C (300 мг, 50% чистота) под атмосферой N₂ при 25°C. Суспензию дегазируют и продувают водородом 3 раза. Смесь перемешивают под водородом (15 ф./кв.д.) при 40°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилат (220 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества который применяют сразу на следующей стадии.

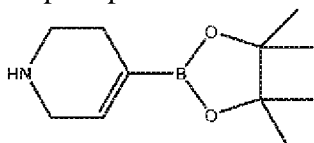
*Стадия 6: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-*b*]бензофуоро[4,3-*fg*][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ол*



Раствор трет-бутил (S)-12-фтор-4-(3-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-7a,13-дигидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8H)-карбоксилата (220 мг, 432 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,00 мл) и ТФК (1,00 мл) перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в MeCN (4,00 мл), и смесь очищают преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 10%-50%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C, и водную фазу лиофилизируют. (S)-5-(12-Фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ол (50,0 мг, 110 мкмоль, 25,4% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР CD₃OD 400 МГц δ=ч./млн. 9,31 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,87 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=8,6, 3,7 Гц, 1H), 5,07 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,84 (д, J=14,8 Гц, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 4,27 (дд, J=9,7, 3,1 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,71 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 409,1 (M+H).

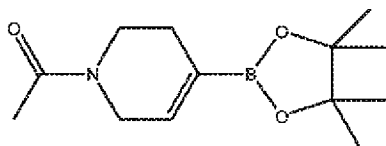
Пример 157: (S)-1-(4-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он

Стадия 1: 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин



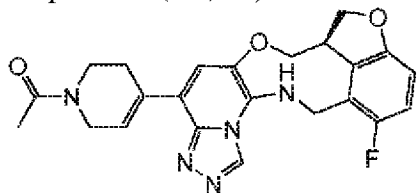
К раствору трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,00 г, 3,23 ммоль, 1,00 экв.) в EtOAc (5,00 мл) добавляют HCl/EtOAc (4,00 M, 10,0 мл, 12,4 экв.) при 0°C, смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (820 мг, неочищенный, HCl соль) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он



К раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (820 мг, 3,34 ммоль, 1,00 экв., HCl) в ДХМ (12,0 мл) добавляют ДИПЭА (1,73 г, 13,4 ммоль, 2,33 мл, 4,00 экв.) и ацетилхлорид (393 мг, 5,01 ммоль, 357 мкл, 1,50 экв.) при 0°C и смесь перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток разбавляют H₂O (100 мл) и экстрагируют EtOAc (50,0 мл * 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10,0 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он (850 мг, неочищенный) получают в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: (S)-1-(4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он

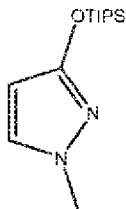


К раствору (S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонина (100 мг, 256 мкмоль, 1,00 экв.) в диоксане (2,00 мл) и H₂O (0,200 мл) добавляют 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он (128 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.), Na₂CO₃ (54,2 мг, 511 мкмоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (18,7 мг, 25,6 мкмоль, 0,100 экв.) при 20°C под N₂ и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч под атмосферой N₂. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в MeOH (3,00 мл) и диоксид кремния-тиол (300 мг, модифицированный силикагель для удаления Pd, силикагель с зернами неправильной формы, 100-200 меш, Хлориды (Cl), % ≤ 0,004, распределение частиц по размерам 45-75 мкм) добавляют при 20°C и перемешивают при 20°C в течение 12 ч. Суспензию фильтруют, и фильтрат концентрируют и очищают кислой преп-ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 200*40 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,2% FA)-АЦН]; В%: 20%-60%, 8 мин). Фракцию, содержащую продукт, концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части MeCN при 30°C и водную фазу лиофилизируют. (S)-1-(4-(12-Фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-он (66,4 мг, 138 мкмоль, 54% выход, 100% чистота, формиат) получают в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР ДМСО-d₆ 400 МГц δ=ч./млн. 9,29 (с, 1H), 7,29 (шс, 1H), 7,21-7,10 (м, 2H), 6,91-6,84 (м, 1H), 6,62 (дд, J=8,8, 3,9 Гц, 1H), 4,91-4,81 (м, 1H), 4,79-4,70 (м, 1H), 4,50 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,43 (дд,

$J=10,5$, $4,4$ Гц, 1H), $4,23-4,09$ (м, 3H), $3,97$ (шд, $J=8,8$ Гц, 1H), $3,89-3,80$ (м, 1H), $3,63$ (шс, 2H), $2,63$ (шс, 2H), $2,02$ (с, 3H). ЖХМС (ИЭР+): m/z 436,2 (M+H).

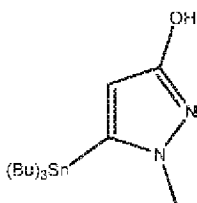
Пример 158: (S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ол

Стадия 1: 1-метил-3-((триизопропилсилил)окси)-1H-пиразол



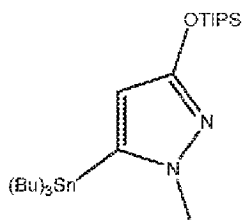
К 1-метил-1H-пиразол-3-олу (500 мг, 5,10 ммоль, 1,00 экв.) и имидазолу (694 мг, 10,2 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют триизопропилсилил трифторметансульфонат (2,34 г, 7,65 ммоль, 2,05 экв.) при 0°C . Смесь перемешивают при 10°C в течение 4 ч под N_2 . Смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части ДХМ и добавляют H_2O (3,00 мл). Смесь экстрагируют этилацетат (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат с безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 2/1). 1-Метил-3-((триизопропилсилил)окси)-1H-пиразол (1,10 г, 4,32 ммоль, 85% выход) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 2: 1-метил-5-(трибутилстанил)-1H-пиразол-3-ол



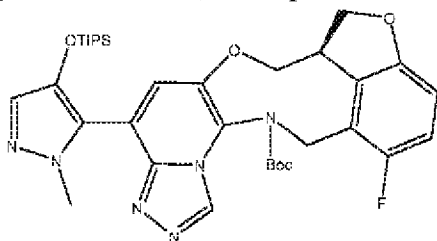
К 1-метил-3-((триизопропилсилил)окси)-1H-пиразолу (900 мг, 3,54 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3,00 мл) добавляют $t\text{-BuLi}$ (1,30 М, 8,16 мл, 3,00 экв.) при -78°C под N_2 . Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч под N_2 . Затем трибутил(хлор)станнан (3,45 г, 10,6 ммоль, 2,85 экв.) добавляют к смеси, которую затем перемешивают при -78°C в течение 1 ч под N_2 . MeOH (5,00 мл) добавляют к смеси и ее концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир/Этилацетат=1/0 до 0/1). 1-Метил-5-(трибутилстанил)-1H-пиразол-3-ол (600 мг, 1,55 ммоль, 43,8% выход) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 3: 1-метил-5-(трибутилстанил)-3-((триизопропилсилил)окси)-1H-пиразол



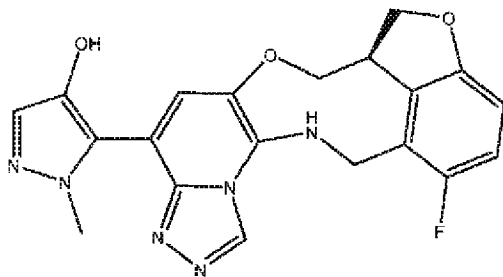
К 1-метил-5-(трибутилстаннил)-1Н-пиразол-3-олу (600 мг, 1,55 ммоль, 1,00 экв.) и имидазолу (211 мг, 3,10 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (10,0 мл) добавляют триизопропилсилил трифторметансульфонат (712 мг, 2,32 ммоль, 625 мкл, 1,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивают при 10°C в течение 12 ч под N₂. ЖХ-МС показывает минимальное превращение. Дополнительный триизопропилсилил трифторметансульфонат (712 мг, 2,32 ммоль, 625 мкл, 1,50 экв.) добавляют к смеси под N₂ и перемешивают при 10°C в течение 12 ч. ТСХ (SiO₂, петролейный эфир:этилацетат=1:1) показывает полное превращение. Смесь концентрируют при пониженном давлении для удаления большей части ДХМ, H₂O (10,0 мл) добавляют к смеси, которую затем экстрагируют этилацетатом (10,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушат с безводным Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют при пониженном давлении. 1-Метил-5-(трибутилстаннил)-3-((триизопропилсилил)окси)-1Н-пиразол (300 мг, неочищенный) получают в виде бесцветного масла.

Стадия 4: трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-4-((триизопропилсилил)окси)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат



Реакцию проводят в двух параллельных партиях. К трет-бутил (S)-4-бром-12-фтор-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (40,0 мг, 81,4 мкмоль, 1,00 экв.) и 1-метил-5-(трибутилстаннил)-3-((триизопропилсилил)окси)-1Н-пиразолу (66,4 мг, 122 мкмоль, 1,50 экв.) в диоксане (1,00 мл) добавляют Pd(PPh₃)₄ (9,41 мг, 8,14 мкмоль, 0,100 экв.), LiCl (6,90 мг, 163 мкмоль, 3,33 мкл, 2,00 экв.) и CuI (6,20 мг, 32,6 мкмоль, 0,400 экв.) при 10°C. Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч под N₂. Партии объединяют. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир/Этилацетат=1/3). трет-Бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-4-((триизопропилсилил)окси)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилат (90,0 мг, 135 мкмоль, 83% выход) получают в виде желтого масла.

Стадия 5: (S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ол



К трет-бутил (S)-12-фтор-4-(1-метил-4-((триизопропилсилил)окси)-1H-пиразол-5-ил)-7а,13-дигидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-14(8Н)-карбоксилату (155 мг, 233 мкмоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3,00 мл) добавляют ТФК (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 57,9 экв.) при 10°C. Смесь перемешивают при 10°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищают преп-ВЭЖХ (HCl условия). (S)-5-(12-Фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ол (40,3 мг, 90,2 мкмоль, 39% выход, 99,6% чистота, HCl соль) получают в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР CD_3OD 400 МГц δ =ч./млн. 9,51 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,92 (дд, $J=10,1$, 8,8 Гц, 1H), 6,68 (дд, $J=8,7$, 3,9 Гц, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,20 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,95 (шд, $J=14,8$ Гц, 1H), 4,76 (шдд, $J=9,6$, 3,9 Гц, 1H), 4,62 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=9,8$, 3,4 Гц, 1H), 4,11-4,00 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 1H), 3,61 (с, 3H) ЖХМС (ИЭР+): m/z 409,1 (M+H)

Пример 159: Анализ гистонметилтрансферазы.

Влияние соединений по настоящему описанию на функциональную активность EZH2/PRC2 комплекса метилтрансферазы измеряют с применением анализа HotSpot на основе радиоизотопа, описанного Horiuchi, K.Y., et al. Assay Drug Dev Technol. 11(4):227-36 (2013). Коротко, соединения готовят в 10-точечном 3-кратном серийном разведении в ДМСО из 10 mM исходного раствора в планшете, сертифицированном ECHO, с применением жидкостного манипулятора Assist Plus (Integra Biosciences). Четыре микролитра EZH2/PRC2 комплекса (12,5 nM) и субстрат корового гистона (0,0625 мг/мл) смешивают в аналитическом буфере (50 mM Tris-HCl (pH 8,0), 0,01% Brij35, 1 mM ЭДТК, 1 mM DTT, 1% ДМСО) вручную переносят в 384-луночный планшет. Нанолитровые количества каждой серии концентраций соединения переносят в смесь фермент/субстрат с применением акустического дозатора (Echo 550, LabCyte Inc. Sunnyvale, CA) и предварительно инкубируют в течение 20 мин при комнатной температуре. Реакцию метилирования инициируют добавлением 1 мкл 5 мкМ S-аденозил-L-[метил- ^3H] метионина (^3H -SAM) и инкубируют при 30°C в течение 1 ч. Конечные концентрации комплекса EZH2/PRC2, субстрата корового гистона и ^3H -SAM составляют 10 nM, 0,05 мг/мл и 1 мкМ соответственно. % активности исследуемых образцов рассчитывают относительно положительного (без соединения) и отрицательного (без EZH2/PRC2) контролей на планшете с применением Excel (Microsoft). Полученные значения экспортируют в Prism (программа GraphPad) для построения кривых зависимости реакции от концентрации и значений IC_{50} с использованием четырехпараметрического

логистического уравнения.

Пример 160: Анализ EED связывания SPR

Получение биотинилированного белка EED

Биотинилированный AVI-меченый EED получают с использованием стандартных методов молекулярной биологии. Плазмиду pGEX с последовательностью GST-preScission-сайт-расщепления-AVI-EED (76-441) помещают в клетки *E. coli* BL21 (DE3) и совместно экспрессируют с pGro7. *E. coli* выращивают в колбах шейкера в LB с ампициллином при 37°C при 110 об./мин. до OD₆₀₀=0,7. В это время температуру понижают до 15°C и IPTG добавляют до 0,3 мМ. Клеткам дают экспрессироваться в течение ночи. Затем клетки собирают.

Для очистки, дебрис *E. coli* лизируют в буфере 50 мМ Трис pH 8,0, 500 мМ NaCl, 5% глицерина и 5 мМ DTT. Лизат загружают в колонку GSTrap FF от GE Healthcare. При промывания связанный белок элюируют 50 мМ Трис pH 8,0, 500 мМ NaCl, 5% глицерина, 5 мМ DTT и 15 мМ GSH. Собранные фракции объединяют и инкубируют с ферментом PreScission в течение ночи при 4°C. Расщепленный белок затем пропускают через колонку GSTrap FF в буфере 50 мМ Tris pH 8,0, 500 мМ NaCl, 5% глицерина и 5 мМ DTT. Расщепленный белок подтверждают масс-спектрометрией. Буфер AVI-EED (76-441) меняют 50 мМ бицин pH 8,3, 10 мМ АТФ, 10 мМ ацетата магния и 50 мкМ D-биотина. 3 мг фермента BirA добавляют в систему и инкубируют при 4°C в течение 2 часов для биотинилирования AVI-EED (76-441). Для биотинилированного-AVI-EED (76-441) затем меняют буфер на 20 мМ Tris pH 8,0 и 400 мМ NaCl и пропускают через эксклюзионную колонку Superdex 200 16/60 Increase. Очищенный мономерный биотинилированный-AVI-EED (76-441) подтверждают с помощью SDS-PAGE, ЖХ-МС и аналитической эксклюзионной хроматографии.

Анализ поверхностного плазмонного резонанса

Все анализы поверхностного плазмонного резонанса (SPR) выполняют с использованием GE Biacore S200 с использованием чипов GE Biotin CAPture. Захват реагентов CAP проводят со скоростью потока 2 мкл/мин в течение 90 секунд. Для захвата белков, раствор 50 мкг/мл биотинилированного AVI-меченного EED (76-441) в 10 мМ HEPES pH 7,4, 150 мМ NaCl, 0,05% Tween 20 и 2% ДМСО (подвижный буфер) пропускают над чипом со скоростью потока 5 мкл/мин со временем контакта 30 секунд. Окончательные показания составляют 2200-2400 RU. Для соединений получают 7 концентраций с использованием 3-разведений с применением подвижного буфера, всего 300 мкл каждой концентрации в 96-луночном микропланшете. Во время экспериментов по связыванию, скорость потока 50 мкл используют в течение времени ассоциации 90 секунд, затем времени диссоциации 180 секунд. Температуру отдела устанавливают 10°C, и чипа 25°C. Во время регенерации скорость потока устанавливают 30 мкл/мин в течение 30 секунд. Все подгонки выполняют с применением модели связывания 1:1.

Пример 161: Иммуноцитохимический анализ H3K27me3 и HbF и анализ гемоглобина ELISA

Создание P-gr-экспрессирующей линии клеток HEK293T

Плазмиду, кодирующую ген ABCB1 человека под контролем CMV промотора, покупают у Origene (кат. № RC216080). Клетки HEK293T покупают у ATCC (кат. № CRL-3216) и культивируют для размножения в рекомендуемых условиях. Клетки HEK293T трансфицируют 2 мкг плазмиды pCMV-ABCB1 с применением Lipofectamin 3000, следуя рекомендациям производителя (ThermoFisher Scientific, кат. № L3000008). Через 24 часа клетки диссоциируют, и 5000 клеток высевают на 10-сантиметровую чашку для культивирования тканей. На следующий день добавляют свежую среду, содержащую 5 нМ винбластин (Sigma, кат. № V1377), и среду, содержащую соединение, пополняют каждые 72 часа. После того, как выжившие клетки достигли слияния, клетки пассируют и линии поддерживают в присутствии 2,5 нМ винбластин до дальнейшей характеристики.

Тканевая культура

Экспрессирующие P-gr HEK293T, HUDEP2 и мобилизованные первичные клетки периферической крови человека CD34⁺ культивируют для использования в иммуноцитохимическом анализе H3K27me3. HUDEP2 и мобилизованные первичные клетки периферической крови человека CD34⁺ культивируют для использования в иммуноцитохимическом анализе HbF. Клетки HEK293T, экспрессирующие P-gr, поддерживают и пассируют каждые 3-4 дня путем посева 300000 жизнеспособных клеток в культуральную колбу T-25, содержащую 6 мл среды для пассирования 293, состоящей из DMEM (ThermoFisher # 10566016), 10% фетальной бычьей сыворотки (ThermoFisher #A3160502), 1% пенициллина-стрептомицина (ThermoFisher #15140122) и 2,5 нМ винбластин (Sigma #V1377). Для оценки ингибирующего действия соединений по настоящему изобретению и их свойств проникновения в мозг через P-gr опосредованное истечение, иммуноцитохимический анализ H3K27me3 проводят в присутствии или в отсутствие 250 нМ ингибитора P-gr, элакридара. Ожидается, что соединения с плохой проникающей способностью в мозг проявляют более высокую эффективность в присутствии элакридара. Однако соединения, проникающие в мозг, демонстрируют аналогичную активность независимо от того, присутствует ли элакридар или нет. В этих экспериментах планшеты без элакридара засевают экспрессирующими P-gr клетками HEK293T из расчета 1000 жизнеспособных клеток на лунку в 384-луночном планшете, покрытом поли-d-лизином (Corning, кат. № 356697), в 45 мкл среды для анализа 293, содержащей DMEM (ThermoFisher, кат. № 0566016), 10% фетальной бычьей сыворотки (ThermoFisher, кат. № A3160502), 1% пенициллина-стрептомицина (ThermoFisher, кат. № 15140122). Дублирующий набор планшетов засевают в тех же условиях с 45 мкл среды для анализа 293 с добавлением 250 нМ элакридара для ингибирования активности P-gr. Соединения серийно разводят в 10х концентрации в среде 293 и 5 мкл переносят в соответствующие лунки обоих наборов планшетов до общего объема 50 мкл на лунку. Обработанные соединением клетки HEK293T инкубируют в течение 4 дней при 37°C, относительной влажности 85% и 5% CO₂, затем переходят к протоколу ICC Fix and Stain.

Клетки HUDEP2 поддерживают и пассируют каждые 2-3 дня путем посева 300000

жизнеспособных клеток/мл в культуральную колбу, содержащую среду для выращивания HUDEP2, содержащую StemSpan SFEM (Stemcell Technologies #09650), 50 нг/мл фактора стволовых клеток человека (Stemcell Technologies #78062.2), 3 МЕ/мл эритропоэтина (ThermoFisher #PHC2054), 1 мкМ дексаметазона (Sigma #D2915) и 1 мкг/мл доксициклина (Sigma #D3072). Клетки HUDEP2 дифференцируют в сторону эритроидной линейки путем посева 25000 жизнеспособных клеток/лунку в 96-луночные планшеты с V-образным дном (Corning #3894), содержащие 135 мкл среды для дифференциации HUDEP2, состоящей из модифицированной по способу Исков среды Дульбекко (Stemcell Technologies #36150), 1% L-глутамина (ThermoFisher #25030081), 2% пенициллина-стрептомицина (ThermoFisher #15140122), 330 мкг/мл голотрансферрина человека (Sigma #T0665), 2 МЕ/мл гепарина (Stemcell Technologies #07980), 10 мкг/мл рекомбинантного инсулина человека (Sigma #91077C), 3 МЕ/мл эритропоэтина (ThermoFisher #PHC2054), 100 нг/мл фактора стволовых клеток человека (Stemcell Technologies #78062,2) и 4% фетальной бычьей сыворотки (ThermoFisher #A3160502). Химические зонды для обработки ресуспендируют в 100 мкл модифицированной по способу Исков среды Дульбекко (Stemcell Technologies #36150) до 10х концентрации, и в каждую лунку добавляют 15 мкл 10х концентрирующих химических зондов до общего объема лунки 150 мкл. Клетки HUDEP2 инкубируют при 37°C, относительной влажности 85% и 5% CO₂ в течение 3 дней. На 3 день аналитические планшеты, содержащие клетки HUDEP2, центрифугируют при 500хg в течение 5 минут. После центрифугирования клетки осаждают на дно лунки и 100 мкл среды отсасывают из лунки, не затрагивая при этом клетки. Затем добавляют 90 мкл свежей среды для дифференциации HUDEP2 и 10 мкл 10х концентрирующих химических зондов обратно в каждую лунку. Для анализа H3K27me3 клетки собирают на 4 день обработки. Клетки HUDEP2 центрифугируют при 500хg в течение 5 минут и всю среду отсасывают из лунки. Затем 150 мкл забуференного фосфатом физиологического раствора (ThermoFisher #10010023) добавляют в каждую лунку для ресуспендирования клеток. Наконец, 50 мкл суспензии клеток HUDEP2 из каждой лунки переносят в покрытый поли-d-лизином 384-луночный планшет (Corning, кат. № #356697) и центрифугируют при 1000хg в течение 5 минут, затем переходят к протоколу ICC Fix and Stain. Планшеты для анализа HbF возвращают в инкубатор до 5 дня, где среду меняют и химические зонды добавляют точно так же, как на 3-й день. На 7-й день анализа HbF клетки HUDEP2 собирают таким же образом, как описано для анализа H3K27me3, затем переходят к протоколу ICC Fix and Stain.

Мобилизованные первичные клетки периферической крови человека CD34+ размножают после размораживания путем посева 100000 жизнеспособных клеток/мл в культуральную колбу, содержащую среду для размножения CD34+, состоящую из StemSpan SFEMII (Stemcell Technologies #09655), 1% добавки для размножения эритроидов (Stemcell Technologies #02692) и 1 мкМ дексаметазона (Sigma #D2915). К клеткам добавляют дополнительный 1X культуральный объем среды для размножения CD34+ на 3 день после размораживания. Через 7 дней размножения первичные клетки

CD34+ дифференцируют в сторону эритроидной линейки путем посева 15000 жизнеспособных клеток/лунку в 96-луночные планшеты с V-образным дном (Corning #3894), содержащие 135 мкл среды для дифференциации CD34+, состоящей из StemSpan SFEMII (Stemcell Technologies #09655), 3% сыворотки здорового человека (Sigma #H4522), 3 МЕ/мл эритропоэтина (ThermoFisher #PHC2054). Химические зонды для обработки ресуспендируют в 100 мкл модифицированной по способу Исков среды Дульбекко среды (Stemcell Technologies #36150) до 10х концентрации, и 15 мкл 10х концентрированных химических зондов добавляют в каждую лунку для общего объема лунки 150 мкл. Первичные клетки CD34+ инкубируют при 37°C, относительной влажности 85% и 5% CO₂ в течение 3 дней. На 3 день аналитические планшеты, содержащие первичные клетки CD34+, центрифугируют при 500хg в течение 5 минут. После центрифугирования клетки осаждают на дно лунки, и 100 мкл среды отсасывают из лунки, не беспокоя при этом клетки. Затем добавляют 90 мкл свежей среды для дифференциации CD34+ и 10 мкл 10х концентрированных химических зондов обратно в каждую лунку. Для анализа H3K27me3, клетки собирают на 4 день обработки. Первичные клетки CD34+ центрифугируют при 500хg в течение 5 минут, и всю среду отсасывают из лунки. Затем 150 мкл забуференного фосфатом физиологического раствора (ThermoFisher #10010023) добавляют в каждую лунку для ресуспендирования клеток. Наконец, 50 мкл суспензии первичных клеток CD34+ из каждой лунки переносят в покрытый поли-d-лизином 384-луночный планшет (Corning, кат. № 356697) и центрифугируют при 1000хg в течение 5 минут, затем переходят к протоколу ICC Fix and Stain. Планшеты для анализа HbF возвращают в инкубатор до 5 дня, где среду меняют, и химические зонды добавляют точно так же, как на 3 день. На 7 день анализа HbF собирают первичные клетки CD34+ таким же образом, как описано для анализа H3K27me3, затем переходят к протоколу ICC Fix and Stain.

Протокол Fix and Stain является одинаковым для анализов HEK293T, HUDEP2 и первичных CD34+ клеток, за исключением специфических первичных и вторичных антител, используемых для определения. Через 4 дней обработки соединением соответствующие планшеты промывают один раз 25 мкл ФРФБ (ThermoFisher #10010023) и фиксируют с 25 мкл 4% параформальдегида (ThermoFisher #28908) в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем планшеты промывают три раза 25 мкл ФРФБ. После этого клетки пермеабелизируют и блокируют в течение 1 часа при комнатной температуре в 25 мкл буфера Perm/Block, состоящего из 1X ФРФБ, 1% бычьего сывороточного альбумина (ThermoFisher #A3294), 10% фетальной бычьей сыворотки (ThermoFisher #A3160502), 0,3М глицина (Sigma #G7126) и 0,1% Tween-20 (Sigma #P7949). Затем проводят дополнительную промывку (три раза) планшетов 25 мкл 0,1% Tween в ФРФБ.

Для анализа H3K27me3, клетки инкубируют в течение ночи при 4°C с 25 мкл первичных антител H3K27me3 (Cell Signaling #9733), разведенных 1:200 в 0,1% Tween-20 в ФРФБ. На следующий день клетки снова трижды промывают 25 мкл 0,1% Tween-20 в ФРФБ.

ФРФБ и инкубируют при комнатной температуре в темноте в течение 1 часа с 25 мкл раствора вторичных антител, состоящего из Donkey Anti-Rabbit 488. (ThermoFisher #A21206) и Hoeschst (ThermoFisher #H3570), разведенных 1:2000 0,1% Tween в ФРФБ. Наконец, клетки промывают три раза 25 мкл ФРФБ и закрывают фольгой (BioRad #MSB1001) для визуализации на ThermoFisher CellInsight CX7.

Планшеты для анализа HbF обрабатывают аналогично описанному выше, за исключением того, что первичное антитело HbF (ThermoFisher #MHFN01-4) разбавляют 1:40 в 0,1% Tween-20 в ФРФБ, и Hoescht (ThermoFisher #H3570), разведенные 1:2000 в 0,1% Tween-20 в ФРФБ применяют для определения.

Иммуноцитохимический анализ H3K27me3 и HbF

Затем планшеты сканируют на CX7 при 10x увеличении и получают 9 изображений на лунку. Затем программный алгоритм идентифицирует ядра и рассчитывает общее количество ядер с применением окрашивания Hoeschst на канале 1. После идентификации ядер, алгоритм рассчитывает среднюю интенсивность окрашивания ядер H3K27me3 или HbF на канале 2. Данные для общего количества ядер записывают как долю от отрицательного контроля (% ДМСО). Данные для средней интенсивности ядер H3K27me3 или HbF записывают как нормализованный к контролю процент ингибирования ($(\sigma_{\text{Pos-образец}}/\sigma_{\text{Pos}} - \sigma_{\text{Neg}}) * 100$). Устанавливают порог HbF положительности, и данные HbF также представляют как % HbF+ от общего количества клеток.

Анализ ELISA гемоглобина

Клетки HUDEP2 культивируют, как описано выше. Коротко, 100000 клеток выращивают в среде для дифференциации и обрабатывают соединением в течение 7 дней со средой, и соединение меняют на день 3 и день 5. Клетки осаждают центрифугированием (900 x g в течение 5 минут), ресуспендируют в 100 мкл буфера для лизиса (50 mM Tris забуференный солевой раствор, pH 8,0; 0,05% Tween 20 (Sigma Chemical #T9039) для создания клеточных лизатов и замораживают при -80°C. Клеточные лизаты анализируют на содержание белка в лунке с помощью анализа бицинхониновой кислоты (BCA) (набор Pierce BCA #23225), общее содержание гемоглобина на лунку с использованием иммуноферментных анализов (ELISA) (Bethyl Laboratories #E80-134) и содержание фетального гемоглобина (HbF) на лунку с помощью анализов ELISA (Bethyl Laboratories #E80-136).

Анализы BCA проводят для расчета общего содержания белка и определения количества лизата для загрузки в анализы общего гемоглобина и HbF. Обычно 100 мкл буфера BCA добавляют в лунку прозрачного 96-луночного планшета. В лунку загружают 2 мкл клеточного лизата. Образец инкубируют при 37 градусах Цельсия в течение 30 минут и анализируют на планшетном ридере Envision (PerkinElmer). Содержание белка рассчитывают с использованием бычьего сывороточного альбумина в качестве стандарта.

Анализы ELISA на общий гемоглобин и HbF проводят в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. Как правило, каждый образец анализируют на содержание общего гемоглобина и HbF. 1 мкл аффинно очищенного

антитела (общий гемоглобин: A80-134A, HbF: A80-136A) на 100 мкл посадочного буфера (0,05 М карбонат-бикарбонат в воде) для каждой лунки, на которую необходимо нанести покрытие (пример: для 100 лунок разводят 100 мкл до 10 мл) в планшетах для ELISA. Планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем лунку промывают 5 раз 100 мкл промывочного буфера (50 мМ Tris забуференный солевой раствор, pH 8,0; 0,05% Tween 20). 200 мкл блокирующего буфера (50 мМ Tris забуференный солевой раствор, pH 8,0; 1% бычий сывороточный альбумин) добавляют в каждую лунку и инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем лунку промывают 5 раз 100 мкл промывочного буфера. Лизаты клеток разводят в 50 мМ Tris забуференном солевом растворе, pH 8,0; 0,05% Tween 20; 1% бычьим сывороточным альбумином и добавляют соответствующее количество материала так, чтобы он находился в линейном диапазоне стандартной кривой общего гемоглобина или HbF (калибратор общего гемоглобина: Bethyl RC80-135-5; калибратор фетального гемоглобина: Bethyl RC80-135-5). Образцы инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа при встряхивании (300 об/мин). Затем лунку промывают 5 раз 100 мкл промывочного буфера. Определяющие антитела (общий гемоглобин: A80-134P и HbF: A80-136P) разводят 1:100000 в 50 мМ Tris забуференном солевом растворе, pH 8,0; 0,05% Tween 20; 1% бычьего сывороточного альбумина, и 100 мкл добавляют в соответствующую лунку. Образцы инкубируют в течение 1 часа при комнатной температуре при встряхивании (300 об/мин). Затем лунку промывают 5 раз 100 мкл промывочного буфера. 100 мкл TMB One Component HRP реагента добавляют в лунку и инкубируют в течение 15 минут в темноте при комнатной температуре. 100 мкл останавливающего раствора (Bethyl Laboratories #E115) добавляют в каждую лунку, непосредственно в раствор TMB. Оптическую плотность измеряют на планшетном ридере Envision при 450 нм.

В таблице 2 ниже описано ингибирующее действие соединений формулы I на HMT фермент, где «+++++» означает измеренное IC_{50} значение $< 0,025$ мкМ; «++++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ описанного соединения; «+++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ описанного соединения; «++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ описанного соединения; и «+» означает измеренное IC_{50} значение $> 0,50$ мкМ описанного соединения.

Таблица 2

Соединения с IC_{50} значением $< 0,025$ мкМ	Соединения с IC_{50} значением от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ	Соединения с IC_{50} значением от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ	Соединения с IC_{50} значением от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ	Соединения с IC_{50} значением $> 0,50$ мкМ
1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23,	5, 26, 176	14	11	6, 185, 198

24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 48, 49, 51, 53, 57, 59, 60, 62, 63, 68, 69, 70, 71, 72, 85, 86, 89, 94, 102, 115, 121, 125, 126, 130, 131, 132, 133, 145, 146, 157, 164, 165, 167, 168, 169, 172, 175, 186, 189				
---	--	--	--	--

В таблице 3 ниже описана равновесная константа диссоциации (K_D), измеренная с применением поверхностного плазмонного резонанса (SPR) соединения формулы I, где «+++++» означает измеренную концентрацию $K_D < 0,0025$ мкМ; «++++» означает измеренную концентрацию K_D от 0,0025 мкМ до 0,0050 мкМ описанного соединения; «+++» означает измеренную концентрацию K_D от 0,0050 мкМ до 0,010 мкМ описанного соединения; «++» означает измеренную концентрацию K_D от 0,010 мкМ до 0,050 мкМ описанного соединения; и «+» означает измеренную концентрацию $K_D > 0,050$ мкМ описанного соединения.

Таблица 3

Соединения со значением $K_D < 0,0025$ мкМ	Соединения со значением K_D от 0,0025 мкМ до 0,0050 мкМ	Соединения со значением K_D от 0,0050 мкМ до 0,010 мкМ	Соединения со значением K_D от 0,010 мкМ до 0,050 мкМ	Соединения со значением $K_D > 0,050$ мкМ
1, 3, 8, 9, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 41,	12, 21, 24, 37, 38, 46, 48, 55, 56, 64, 74, 81, 82, 110, 111, 112, 136, 142, 144, 150, 153,	5, 10, 25, 78, 79, 83, 105, 122, 143, 161, 174	4, 7, 14, 26, 39, 65, 98, 101, 107, 113, 120, 121, 138, 141, 149, 159, 165, 176, 177, 192, 197	6, 11, 140

42, 43, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 102, 103, 104, 106, 108, 109, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 155, 156, 157, 158, 160, 163, 164, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 175, 178, 179, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197	154, 162, 166			
--	---------------	--	--	--

В таблице 4 ниже описано ингибирующее действие соединения формулы I на НЕК клетки Р-гликопротеина человека (НЕК-Р-гр), где «+++++» означает измеренное IC_{50} значение $<0,025$ мкМ; «++++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,025 мкМ до 0,050

мкМ описанного соединения; «+++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ описанного соединения; «++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ описанного соединения; и «+» означает измеренное IC_{50} значение $>0,50$ мкМ описанного соединения.

Таблица 4

Соединения с IC_{50} значением $<0,025$ мкМ	Соединения с IC_{50} значением от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ	Соединения с IC_{50} значением от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ	Соединения с IC_{50} значением от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ	Соединения с IC_{50} значением $>0,50$ мкМ
8, 17, 18, 19, 23, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 43, 57, 69, 70, 71, 85, 102, 130, 131, 145, 146, 152, 157, 164, 167, 168, 169, 189, 190, 195, 197	13, 15, 40, 49, 50, 53, 62, 66, 80, 86, 87, 88, 89, 90, 94, 115, 124, 126, 162, 172, 193, 196	12, 20, 21, 27, 28, 30, 31, 38, 44, 46, 48, 51, 59, 60, 68, 72, 73, 75, 92, 96, 106, 125, 133, 135, 151, 156, 186, 191, 194	1, 16, 22, 39, 41, 45, 47, 52, 55, 63, 74, 77, 84, 91, 93, 95, 99, 100, 104, 105, 109, 110, 111, 112, 114, 117, 118, 119, 120, 122, 129, 137, 141, 142, 143, 144, 150, 154, 155, 160, 163, 170, 178, 184, 188	3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 24, 25, 26, 37, 54, 56, 58, 61, 64, 65, 67, 76, 78, 79, 81, 82, 83, 97, 98, 101, 107, 108, 113, 116, 121, 123, 127, 128, 132, 134, 136, 138, 139, 140, 147, 148, 149, 153, 158, 159, 161, 165, 166, 171, 175, 176, 177, 179, 181, 182, 183, 185, 187, 192

В таблице 5 ниже описано ингибирующее действие соединения формулы I на НЕК клетки Р-гликопротеина человека (НЕК-Р-рр), предварительно обработанные элакридаром, где «+++++» означает измеренное IC_{50} значение $<0,025$ мкМ; «++++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ описанного соединения; «+++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ описанного соединения; «++» означает измеренное IC_{50} значение от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ описанного соединения; и «+» означает измеренное IC_{50} значение $>0,50$ мкМ описанного соединения.

Таблица 5

Соединения с IC_{50}	Соединения с IC_{50} значением	Соединения с IC_{50}	Соединения с IC_{50}	Соединения с IC_{50}
------------------------	----------------------------------	------------------------	------------------------	------------------------

значением < 0,025 мкМ	от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ	значением от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ	значением от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ	значением > 0,50 мкМ
1, 8, 13, 15, 17, 18, 19, 23, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 44, 49, 57, 59, 60, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 85, 86, 89, 94, 102, 115, 126, 130, 131, 133, 145, 146, 152, 156, 157, 164, 167, 168, 169, 172, 189, 190	12, 20, 21, 22, 27, 28, 30, 40, 50, 53, 68, 80, 84, 87, 88, 90, 92, 106, 125, 127, 129, 132, 163, 172, 186	9, 16, 47, 48, 51, 52, 66, 73, 75, 77, 78, 91, 93, 95, 96, 110, 117, 118, 119, 124, 135, 151, 158, 162, 178, 186, 193, 194, 195, 196, 197	3, 7, 10, 24, 38, 39, 45, 46, 54, 55, 56, 74, 79, 97, 100, 104, 105, 109, 111, 112, 114, 116, 120, 122, 137, 138, 139, 142, 143, 144, 147, 148, 150, 154, 155, 160, 170, 175, 179, 184, 188, 191	4, 5, 6, 11, 14, 25, 26, 37, 58, 61, 64, 65, 67, 76, 81, 82, 83, 98, 99, 101, 107, 108, 113, 121, 123, 128, 134, 136, 140, 141, 149, 153, 159, 161, 165, 166, 171, 176, 177, 181, 182, 183, 185, 187, 192

В таблице 6 ниже описана полумаксимальная эффективная концентрация (EC₅₀) соединения формулы I в анализе активации фетального гемоглобина (HbF) в клетках HUDEP2, где «+++++» означает измеренное EC₅₀ значение <0,025 мкМ; «++++» означает измеренное EC₅₀ значение от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ описанного соединения; «+++» означает измеренное EC₅₀ значение от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ описанного соединения; «++» означает измеренное EC₅₀ значение от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ описанного соединения; и «+» означает измеренное EC₅₀ значение >0,50 мкМ описанного соединения.

Таблица 6

Соединения с EC ₅₀ значением <0,025 мкМ	Соединения с EC ₅₀ значением от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ	Соединения с EC ₅₀ значением от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ	Соединения с EC ₅₀ значением от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ
17, 33, 71, 115	8, 28, 29, 31, 57, 69, 70, 72, 184	13, 18, 19, 36, 49	23, 30, 62

В таблице 7 ниже описана полумаксимальная эффективная концентрация (EC₅₀) соединения формулы I в анализе активации фетального гемоглобина (HbF) CD34+ клеток, где «+++++» означает измеренное EC₅₀ значение <0,025 мкМ; «++++» означает измеренное EC₅₀ значение от 0,025 мкМ до 0,050 мкМ описанного соединения; «+++» означает измеренное EC₅₀ значение от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ описанного соединения;

«++» означает измеренное EC_{50} значение от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ описанного соединения; и «+» означает измеренное EC_{50} значение $>0,50$ мкМ описанного соединения.

Таблица 7

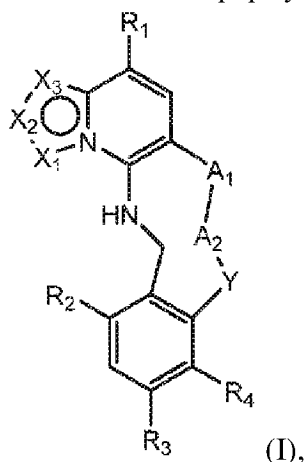
Соединения с EC_{50} значением $< 0,025$ мкМ	Соединения с EC_{50} значением от 0,050 мкМ до 0,10 мкМ	Соединения с EC_{50} значением от 0,10 мкМ до 0,50 мкМ
17, 131, 164	8, 18, 33, 57, 69, 70, 71, 89, 115, 130, 146	15, 20, 28, 85, 94

Эквиваленты

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, с применением не более чем обычного экспериментирования, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, энантиомер, изомер или таутомер,

где:

X_1 , X_2 и X_3 независимо являются является N или C(R_5), при условии, что X_1 , X_2 и X_3 все не являются N и, по меньшей мере, один из X_1 , X_2 или X_3 является N;

A_1 является связью, -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR₈-, -S-, -S(O)- или -SO₂-;

A_2 и Y независимо являются в каждом случае -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR₈-, -S-, -S(O)- или -SO₂-;

R_1 является H, галогеном, -NR₈R₉-, -P(O)(OR₈)(OR₉), -C(O)R₈-, -C(O)NR₈R₉-, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, C₃-C₈ спироциклоалкилом, спирогетероциклилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, спироциклоалкил, спирогетероциклил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₆;

R_2 и R_3 независимо являются в каждом случае H, галогеном, -OH, -NH₂-, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇;

R_4 является H, галогеном, -OH, -NH₂-, -CN, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкокси, C₂-C₆ алкенилом или C₂-C₆ алкинилом, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или несколькими R₇,

или R_4 и R_9 взятые вместе могут образовывать C₃-C₁₀ циклоалкил, C₅-C₈ циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R₁₀;

R_5 является H, галогеном, -CN, -OR₈-, -NR₈R₉-, -C(O)R₈-, -C(O)OR₈-, -C(O)NR₈R₉-, -NR₈C(O)R₉-, -S(O)R₈-, -S(O)₂R₈-, -NR₈S(O)₂R₉-, -S(O)₂NR₈R₉-, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галоалкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₁₀ циклоалкилом, C₅-C₈ циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены

одним или несколькими R_7 ;

R_6 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-\text{CN}$, OH , $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{10} ; или

два R_6 могут быть объединены с образованием $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ циклоалкила, $\text{C}_5\text{-C}_8$ циклоалкенила, гетероциклила, арила или гетероарила, где циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{10} ;

R_7 в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{NR}_8\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом;

R_8 в каждом случае независимо является H , OH , галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{10} ;

R_9 в каждом случае независимо является H , галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, где каждый алкил, алкокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{10} ;

или R_8 и R_9 взятые вместе образуют $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил или гетероциклил, где циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены R_{10} ; и

R_{10} в каждом случае независимо является оксо, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом; и

R_{11} и R_{12} независимо являются H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галоалкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенилом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинилом, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X_1 , X_2 или X_3 является N .

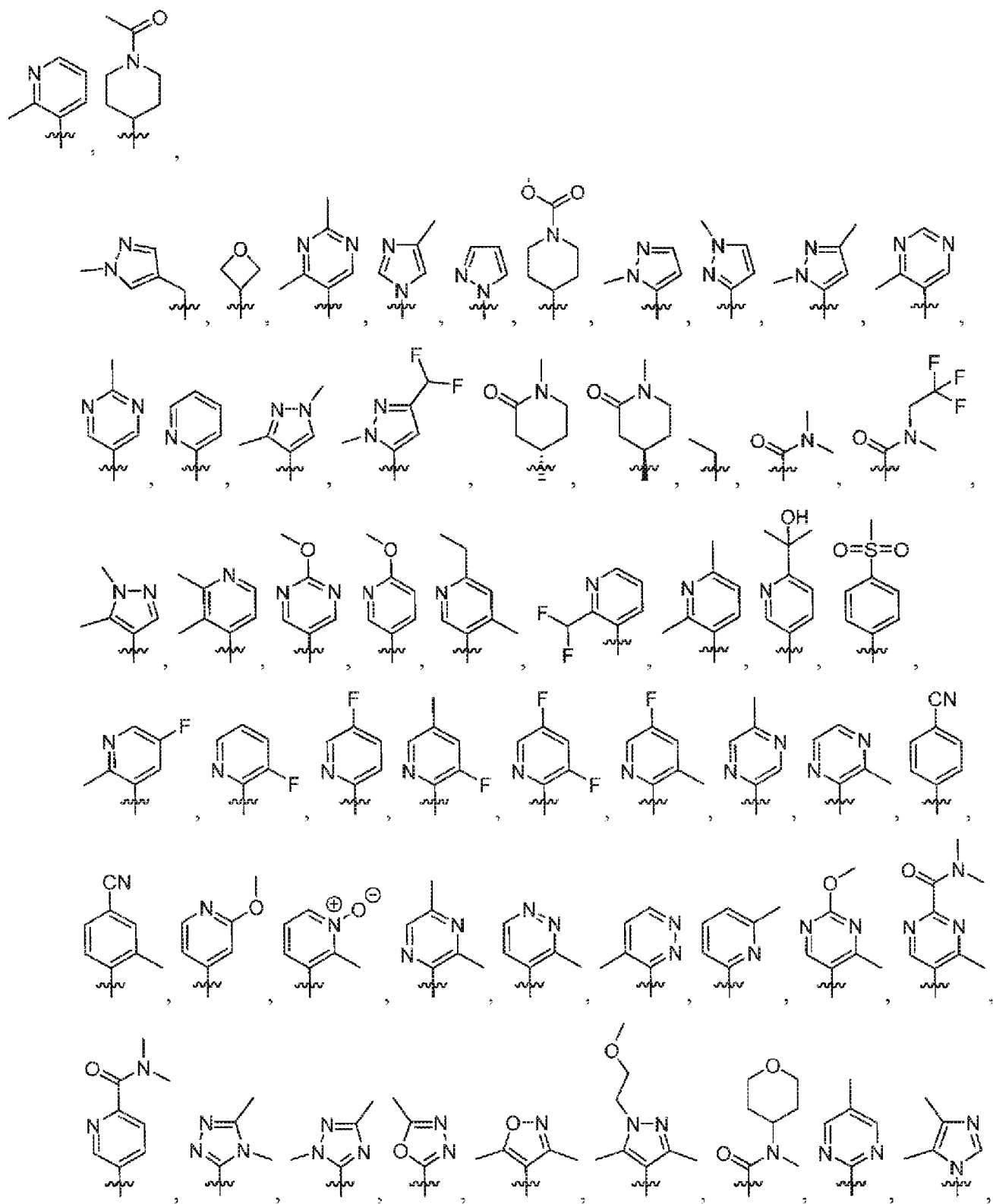
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X_1 , X_2 или X_3 является $\text{C}(\text{R}_5)$.

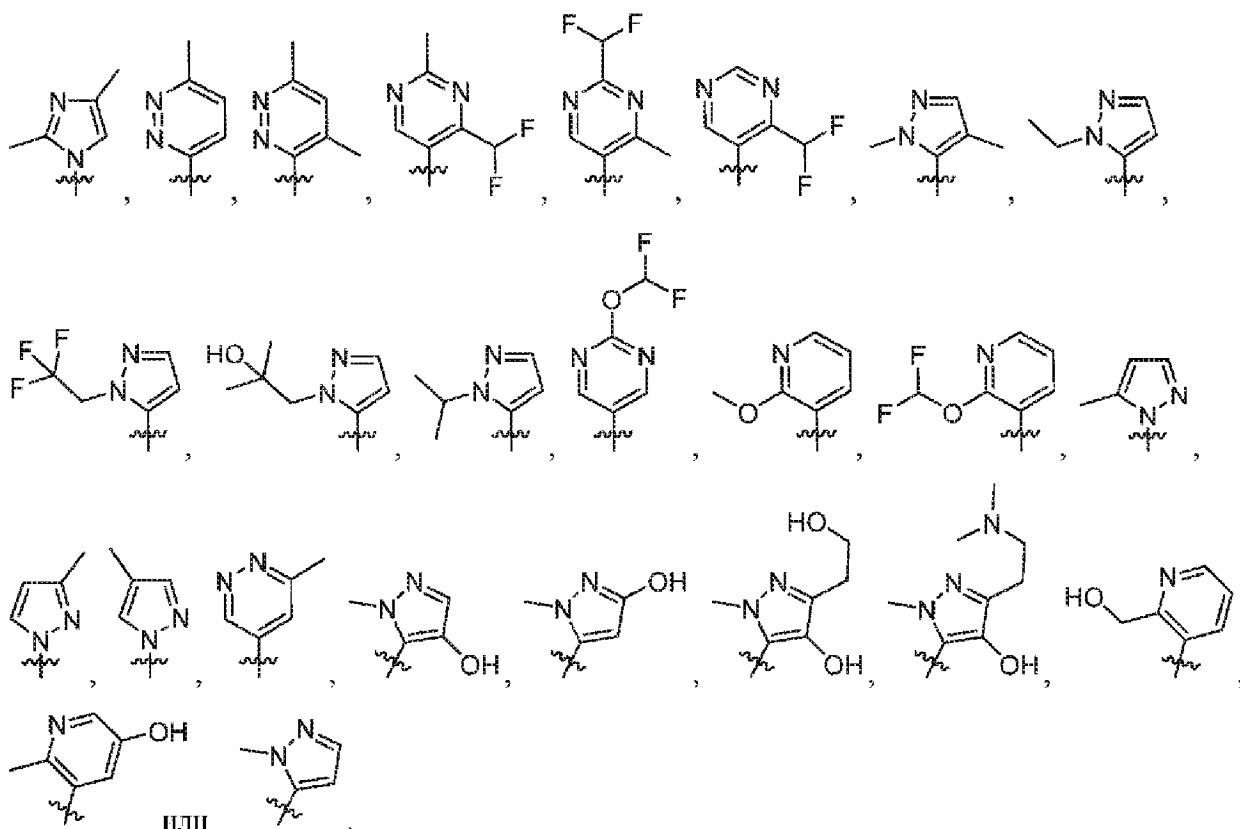
4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_1 является гетероарилом.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_1 является гетероциклилом.

6. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_1 является H , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что R_1 выбран из:





8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что R_2 является H, C_1-C_6 алкилом или галогеном.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что A_1 является -O- или - $C(R_8)(R_9)$ -.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что A_2 является -O- или - $C(R_8)(R_9)$ -.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что Y является - $C(R_8)(R_9)$ - или $-NR_8R_9$.

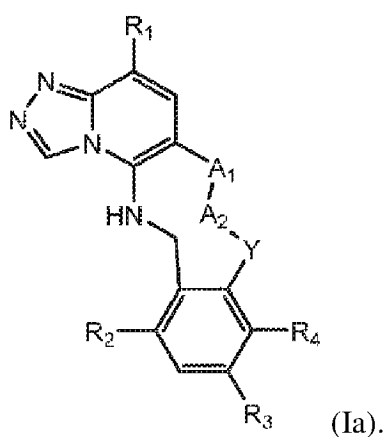
12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что R_4 и R_9 могут образовывать C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_3 является H, OH или галогеном.

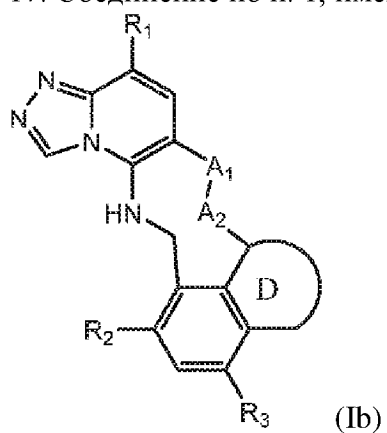
14. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_3 является C_1-C_6 алкилом.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, отличающееся тем, что R_4 является C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным одним или несколькими R_7 .

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ia:

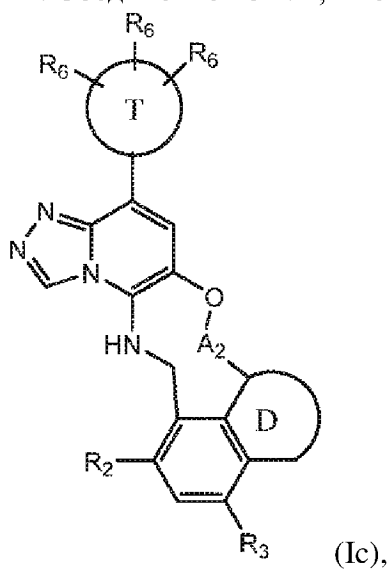


17. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ib:



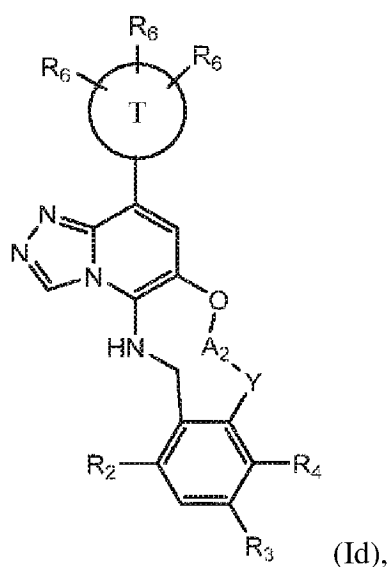
отличающееся тем, что кольцо D является циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

18. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ic:



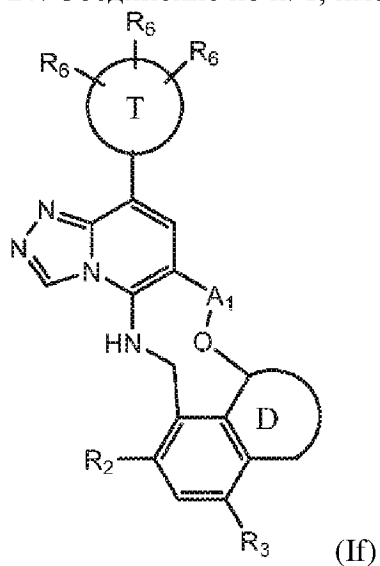
отличающееся тем, что D и T кольца независимо являются циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

19. Соединение по п. 1, имеющее формулу Id:



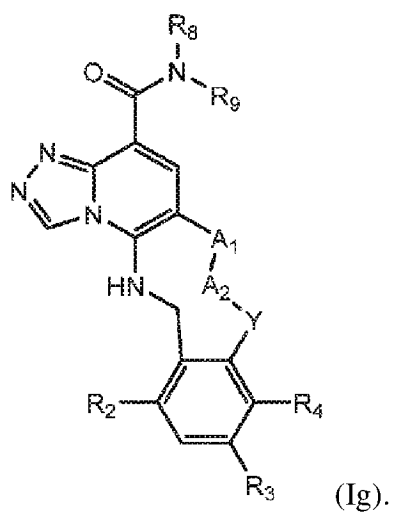
отличающееся тем, что кольцо Т является циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

20. Соединение по п. 1, имеющее формулу If;

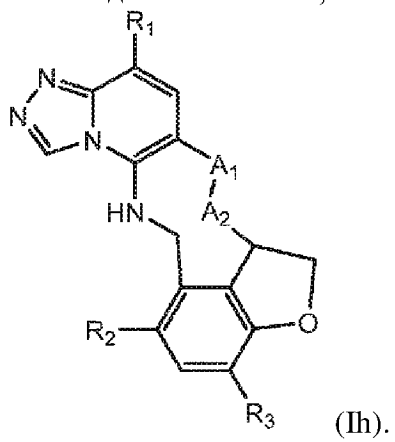


отличающееся тем, что D и Т кольца независимо являются циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

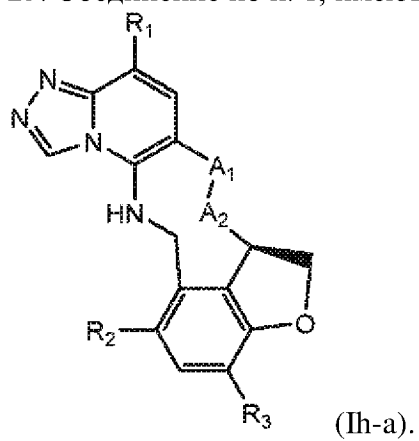
21. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ig:



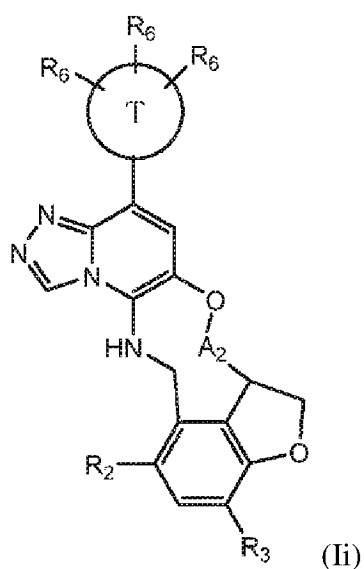
22. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



23. Соединение по п. 1, имеющее формулу II-a:

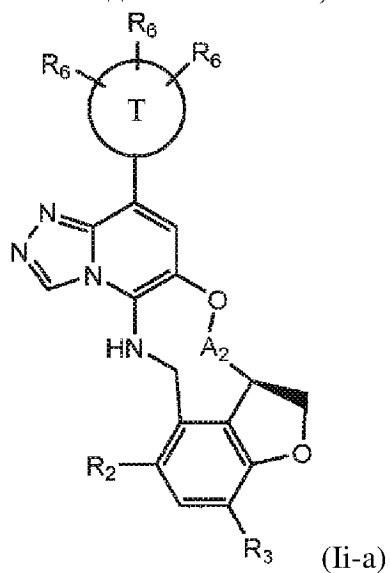


24. Соединение по п. 1, имеющее формулу II:



отличающееся тем, что кольцо Т является циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

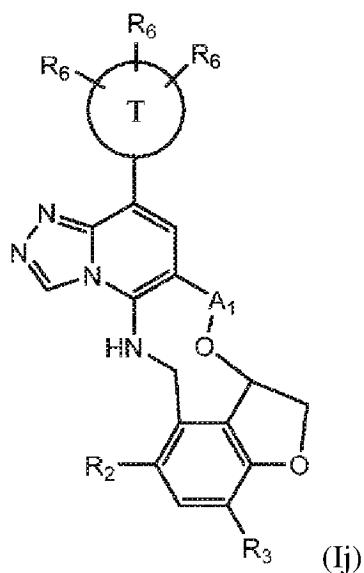
25. Соединение по п. 1, имеющее формулу II-a:



отличающееся тем, что кольцо Т является циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

26. Соединение по любому из пп. 24-25, отличающееся тем, что кольцом Т является гетероциклил.

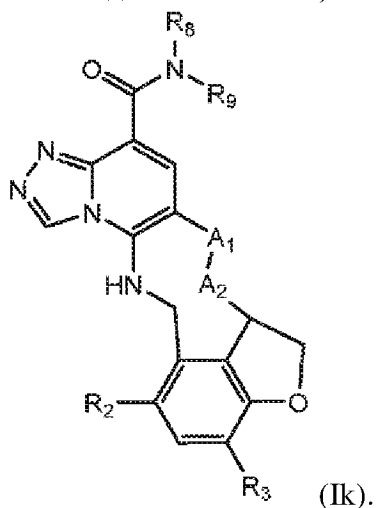
27. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ij:



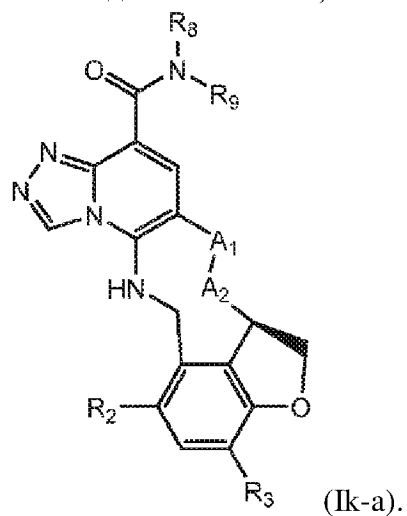
отличающееся тем, что кольцо Т является циклоалкилом, циклоалкенилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом.

28. Соединение по п. 27, отличающееся тем, что кольцом Т является гетероциклил.

29. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ik:



30. Соединение по п. 1, имеющее формулу Ik-a:



31. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

Соединение №	Наименование соединения
1	(15R)-10-(2-метил-3-пиридил)-13,17-диокса-3,5,7,8-тетразапентацикло [13,6,1,04,12,05,9,018,22]докоза-1(22),4(12),6,8,10,18,20-гептаен
3	(S)-1-(4-(7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
4	1-(4-(12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин-4- ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
5	12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7,8,13,14-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин
6	12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-6,8,13,14-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин
7	(S)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
8	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
9	(S)-1-(4-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин- 4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он
10	(S)-12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-7a,8,13,14- тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3- fg][1,4]оксазонин
11	(S)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
12	(S)-12-фтор-4-(оксетан-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
13	(S)-4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро- 7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3- fg][1,4]оксазонин
14	4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7,8,13,14-тетрагидро- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензо[f][1,4]оксазонин
15	(S)-12-фтор-4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H- [1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

16	метил (S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат
17	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
18	(S)-4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
19	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
20	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
21	(S)-12-фтор-4-(пиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
22	(S)-4-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
23	(S)-4-(3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
24	(S)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он
25	(R)-4-((S)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиперидин-2-он
26	(S)-4-этил-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
27	(S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
28	(S)-4-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
29	(S)-4-(2,3-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

	[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
30	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиримидин-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
31	(S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
32	(S)-4-(6-этил-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
33	(S)-4-(2-(диформетил)пиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
34	(S)-4-(2,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
35	(S)-2-(5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ол
36	(S)-12-фтор-4-(4-(метилсульфонил)фенил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
37	(S)-12-фтор-N, N-диметил-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоксамид
38	(S)-12-фтор-N-метил-N-(2,2,2-трифторэтил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-карбоксамид
39	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
40	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
41	(S)-12-фтор-4-(3-фторпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
42	(S)-12-фтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

43	(S)-12-фтор-4-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
44	(S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
45	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
46	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
47	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиразин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
48	(S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)бензонитрил
49	(S)-4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-3-метилбензонитрил
50	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
51	(S)-3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин 1-оксид
52	(S)-4-(3,5-диметилпиразин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
53	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
54	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиридазин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
55	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
56	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
57	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-4-метилпиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-

	тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
58	(<i>S</i>)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N,4-триметилпиримидин-2-карбоксамид
59	(<i>S</i>)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиколинамид
60	(<i>S</i>)-4-(1,3-диметил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
61	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
62	(<i>S</i>)-4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
63	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(1-(2-метоксиэтил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
64	(<i>S</i>)-12-фтор-N-метил-N-(тетрагидро-2Н-пуран-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-карбоксамид
65	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
66	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(6-метилпиридазин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
67	(<i>S</i>)-4-(4,6-диметилпиридазин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
68	(<i>S</i>)-4-(4-(диформетил)-2-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
69	(<i>S</i>)-4-(2-(диформетил)-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин

70	(S)-4-(4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
71	(S)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
72	(S)-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
73	(S)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
74	(S)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол
75	(S)-12-фтор-4-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
76	(S)-4-(2-(дифторметокси)пиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
77	(S)-12-фтор-4-(2-метоксипиримидин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
78	(S)-4-(2-(дифторметокси)пиримидин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
79	(S)-12-фтор-4-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
80	(S)-12-фтор-4-(4-метил-1Н-пиразол-1-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
81	(S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол
82	(S)-4-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-

	4-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутан-2-ол
83	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
84	(S)-4-(6-(дифторметил)-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
85	(S)-4-(2-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
86	(S)-4-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
87	(S)-12-фтор-4-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
88	(S)-4-(4-(дифторметил)-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
89	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
90	(S)-4-(6-(дифторметил)-4-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
91	(S)-12-фтор-4-(пиримидин-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
92	(S)-12-фтор-4-(3-метилизоксазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
93	(S)-12-фтор-4-(тиазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
94	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
95	(S)-12-фтор-4-(3-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин

96	(S)-4-(2-этилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
97	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он
98	(S)-12-фтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
99	(S)-12-фтор-4-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
100	(S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
101	(S)-4-(5-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
102	(S)-4-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
103	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиридин-2-амин
104	(S)-12-фтор-4-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
105	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-6-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
106	(S)-12-фтор-4-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
107	(S)-12-фтор-4-(2-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
108	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

	[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-N, N-диметилпиримидин-2-амин
109	(S)-4-(2-этоксипиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
110	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
111	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
112	(S)-12-фтор-4-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
113	(S)-12-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
114	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
115	(S)-12-фтор-4-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
116	(S)-12-фтор-4-(6-морфолинопиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
117	(S)-12-фтор-4-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
118	(S)-12-фтор-4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
119	(S)-12-фтор-4-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
120	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-7a,8,13,14-тетрагидро-

	7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
121	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
122	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
123	(<i>S</i>)-12-фтор-4-(6-метилпиридазин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
124	(<i>S</i>)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-амин
125	(<i>S</i>)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)- <i>N</i> ,1-диметил-1Н-пиразол-3-амин
126	(<i>S</i>)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)- <i>N</i> , <i>N</i> ,1-триметил-1Н-пиразол-3-амин
127	(<i>S</i>)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанамин
128	(<i>S</i>)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)- <i>N</i> -метилметанамин
129	(<i>S</i>)-1-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)- <i>N</i> , <i>N</i> -диметилметанамин
130	(<i>S</i>)-4-(3-(диформетил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
131	(<i>S</i>)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-ол

132	(S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-N, N-диметилэтан-1-амин
133	(S)-4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
134	(S)-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
135	(S)-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
136	(S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
137	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
138	(S)-12-фтор-4-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
139	(S)-4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
140	(S)-4-(1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
141	(S)-4-(5-(диформетил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
142	(S)-12-фтор-4-(1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
143	(S)-1-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

144	(S)-4-(3-(дифторметил)-6-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
145	(S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
146	(S)-4-(3-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
147	(S)-12-фтор-4-(1,2,4-триметил-1Н-имидазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
148	(S)-12-фтор-4-(1,4,5-триметил-1Н-имидазол-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
149	(S)-12-фтор-4-(4-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
150	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
151	(S)-4-(3-хлорпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
152	(S)-4-(5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
153	(S)-4-(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
154	(S)-12-фтор-4-(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
155	(S)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
156	(S)-4-(2,5-диметилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин

157	(S)-4-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
158	(S)-4-(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
159	(S)-12-фтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
160	(S)-12-фтор-4-(пиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
161	(S)-12-фтор-4-(6-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
162	(S)-12-фтор-4-(5-метилпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
163	(S)-4-(5-хлорпиримидин-4-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
164	(S)-12-фтор-4-(5-фторпиримидин-4-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
165	(S)-4-бром-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
166	(S)-4-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
167	(S)-4-(3-(диформетокси)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
168	(S)-12-фтор-4-(3-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
169	(S)-2-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил
170	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-б]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбонитрил

171	(S)-4-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
172	(S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбонитрил
174	(S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота
175	(S)-5-фтор-12-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид
176	(S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоксамид
177	(S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15a-тетрагидро-1H-бензофуоро[4,3-fg]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2-b][1,4]оксазонин-10-карбоновая кислота
178	(S)-4-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин
179	(S)-5-(12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-3-амин
181	метил 4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат
182	4-(2,4-диметилпиримидин-5-ил)-12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин
183	12-фтор-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин
184	(S)-4-(4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-12-фтор-7a,8,13,14-тетрагидро-7H-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин

185	(R)-12-фтор-4-(2-метилпиридин-3-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
186	(S)-5-фтор-12-(2-метилпиридин-3-ил)-6,7,15,15а-тетрагидро-1Н-бензофуоро[4,3- <i>fg</i>]имидазо[1',2':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>][1,4]оксазонин-10-карбонитрил
187	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ол
188	(S)-12-фтор-4-(оксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
189	(S)-12-фтор-4-(4-метилоксазол-5-ил)-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
190	(S)-4-(2-циклопропил-4-метилпиримидин-5-ил)-12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин
191	(S)-3-(5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-2-ил)-N-метилпропанамид
192	(S)-3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-2-метилпиридин-4-ол
193	(S)-1-(4-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этан-1-он
194	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-6-метилпиридин-3-ол
195	(S)-(3-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)пиридин-2-ил)метанол
196	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2- <i>b</i>]бензофуоро[4,3- <i>fg</i>][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ол
197	(S)-5-(12-фтор-7а,8,13,14-тетрагидро-7Н-

	[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-b]бензофуоро[4,3-fg][1,4]оксазонин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ол
198	1-(4-(12-фтор-6,8,13,14-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиридо[3,2-c]бензо[g][1,5]оксазонин-4-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-31 и фармацевтически приемлемый носитель.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

34. Фармацевтическая композиция по п. 33, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из противораковых агентов, иммуномодуляторов, противоаллергических агентов, противорвотных агентов, болеутоляющих агентов, цитопротекторов, агентов против выработки серповидно-клеточных эритроцитов или их комбинаций.

35. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительным терапевтическим агентом является ингибитор EZH2.

36. Фармацевтическая композиция по п. 38, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пуран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамида (таземетостат), (2R)-7-хлор-2-[4-(диметиламино)циклогексил]-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1H-пиридин-3-ил)метил]-2,4-диметил-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамида (валеметостат, DS-3201b), N-[(4-метокси-6-метил-2-оксо-1H-пиридин-3-ил)метил]-2-метил-1-[(1R)-1-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил]этил]индол-3-карбоксамида (CPI-1205), (S)-1-(втор-бутил)-N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-3-метил-6-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индол-4-карбоксамида (GSK2816126), (R)-5,8-дихлор-7-(метокси(оксетан-3-ил)метил)-2-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (PF-06821497), SHR2554 или их комбинаций.

37. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительным терапевтическим агентом является гидроксимочевина.

38. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (вокселотор, GBT-440), антитела к Р-Селектину, L-Глутамин или их сочетания.

39. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из антиадгезионных агентов.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из кризанлизумаба (SEG101), (2S)-2-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3-бензоилокси-2-[(1R,2R,3S,5R)-3-[(2,4-диоксо-1H-пиримидин-6-

карбонил)амино]-5-[2-[[2-[2-[2-оксо-2-[(3,6,8-трисульфонафталин-1-ил)амино]этокси]этокси]ацетил]амино]этилкарбамоил]-2-[(2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-тригидрокси-6-метилоксан-2-ил]оксициклогексил]окси-5-гидрокси-6-(гидроксиметил)оксан-4-ил]окси-3-циклогексилпропановой кислоты (ривипансела, GMI-1070), севупарина, 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил]-1-(оксан-4-ил)-5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (PF-04447943), инклакумаба (LC1004-002), 3-[3-[4-(1-аминоциклобутил)фенил]-5-фенилимидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]пиридин-2-амин (мирансертиба, ARQ 092) или их комбинаций.

41. Фармацевтическая композиция по п. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из агентов против выработки серповидно-клеточных эритроцитов.

42. Фармацевтическая композиция по п. 41, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (вокселотора, GBT-440), 6-[(3S,4S)-4-метил-1-(2-пиримидинилметил)-3-пирролидинил]-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-а]пиазин-8(7Н)-она (IMR-687) или его комбинаций.

43. Фармацевтическая композиция по п. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из детоксифицирующих агентов.

44. Фармацевтическая композиция по п. 43, отличающаяся тем, что дополнительным терапевтическим агентом является LJPC-401.

45. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из противовоспалительных агентов, антитромботических агентов или их комбинаций.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент выбран из (1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}-5(пропилтио)-3Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола (брилинты, триагрелора), (2R)-3,3,3-трифтор-2-[[[5-фтор-2-[1-[(2-фторфенил)метил]-5-(1,2-оксазол-3-ил)пиразол-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]метил]-2-гидроксипропанамида (олинцигуата), NKTT120 или их комбинаций.

47. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительным терапевтическим агентом является сангуинат.

48. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент вызывает разрушение PRC2.

49. Фармацевтическая композиция по пп. 33-34, отличающаяся тем, что дополнительным терапевтическим агентом является AZD9291.

50. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модулированием развития эмбриональной эктодермы (EED), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства,

сольвата, гидрата, энантиомера, изомера или таутомера.

51. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модулированием репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2)), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, энантиомера, изомера или таутомера.

52. Способ по п. 50 или 51, отличающийся тем, что заболеванием или нарушением является нарушение, связанное с кровью.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что заболевание крови выбрано из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML) (например, острого промиелоцитарного лейкоза, APL), амилоидоза, анемии, апластической анемии, синдромов недостаточности костного мозга, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), тромбоза глубоких вен (DVT), анемии Даймонда-Блэкфана, врожденного дискератоза (DKC), эозинофильного нарушения, эссенциальной тромбоцитемии, анемии Фанкони, болезни Гоше, гемохроматоза, гемолитической анемии, гемофилии, наследственного сфероцитоза, лимфомы Ходжкина, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ITP), наследственных синдромов недостаточности костного мозга, железодефицитной анемии, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, лейкоза из больших зернистых лимфоцитов (LGL), лейкоза, лейкопении, мастоцитоза, моноклональной гаммопатии, множественной миеломы, миелодиспластических синдромов (MDS), миелофиброза, миелопролиферативных новообразований (MPN), неходжкинской лимфомы, пароксизмальной ночной гемоглобинурии (PNH), пернициозной анемии (дефицита B12), истинной полицитемии, порфирии, посттрансплантационного лимфопролиферативного нарушения (PTLD), эмболии легочной артерии (PE), синдрома Швахмана-Диаманда (SDS), серповидноклеточной анемии (SCD), талассемии, тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуры (TTP), венозной тромбоэмболии, болезни фон Виллебранда или макроглобулинемии Вальденстрема (лимфоплазмочитарной лимфомы).

54. Способ по п. 52 или 53, отличающийся тем, что нарушением, связанным с кровью, является серповидноклеточная анемия.

55. Способ по п. 52 или 53, отличающийся тем, что нарушением, связанным с кровью, является β -талассемия.

56. Способ по п. 50 или 51, отличающийся тем, что заболеванием или нарушением является рак.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что рака выбран из мезотелиомы, рака желудка, злокачественной рабдоидной опухоли, гепатоцеллюлярного рака, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака желчных протоков и желчного пузыря, рака мочевого пузыря, опухолей головного мозга, включая нейробластому, шванному, глиому, глиобластому и астроцитому, рака шейки матки, рака толстой кишки, меланомы, рака эндометрия, рака пищевода, рака головы и шеи, рака легких, рака

носоглотки, рака яичников, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, опухолей паращитовидной железы, опухолей матки и сарком мягких тканей.

58. Способ лечения аневризмы грудного отдела аорты, ишемической болезни сердца, стеноза, гипертензии легочной артерии (ПАН), фиброза печени, аллергического воспаления, пигментной дистрофии сетчатки, септического шока, вируса простого герпеса, цитомегаловируса человека, α -талассемии, семейной фибрилляции предсердий, общего переменного иммунодефицита, синдрома аневризмы-остеоартрита и синдрома приобретенного иммунодефицита, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, энантиомера, изомера или таутомера.

59. Применение соединения по любому из пп. 1-31 для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модулированием развития эмбриональной эктодермы (EED).

60. Применение соединения по любому из пп. 1-31 для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с модулированием репрессивного комплекса Polycomb 2 (PRC2).

61. Соединение по любому из пп. 1-31 для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, ассоциированного с развитием эмбриональной эктодермы (EED).

62. Соединение по любому из пп. 1-31 для применения в производстве лекарственного средства для лечения нарушения или заболевания, ассоциированного с репрессивным комплексом Polycomb 2 (PRC2).