

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392165 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.14(22) Дата подачи заявки
2022.03.10

(51) Int. Cl. A61P 5/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ RIP1

(31) 63/159,970

(32) 2021.03.11

(33) US

(86) PCT/US2022/019744

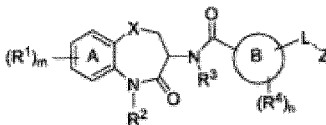
(87) WO 2022/192533 2022.09.15

(71) Заявитель:
РИГЕЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Бхамидипати Сомасекхар, Дефреес
Кайл, Шоу Саймон, Тейлор Ванесса
(US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем документе описаны соединения, ингибирующие киназу, такие как соединения, ингибирующие взаимодействующую с рецептором протеинкиназу-1 (RIP1), а также фармацевтические композиции и комбинации, содержащие такие ингибирующие соединения. Описанные соединения, фармацевтические композиции и/или комбинации можно применять для лечения или предотвращения заболевания или состояния, связанного с киназой, в частности заболевания или состояния, связанного с RIP1.



A1

202392165

202392165

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ RIP1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

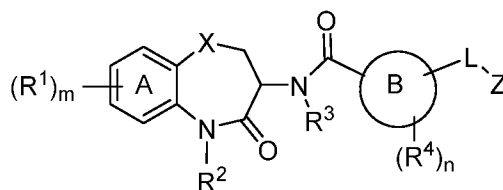
Настоящее описание касается соединений, и способов получения, и применения соединений, например для ингибирования взаимодействия рецептора с протеинкиназой-1 («RIP1») и для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Взаимодействующая с рецептором протеинкиназа-1 (называемая в настоящем документе «RIP1») принадлежит к семейству тирозинкиназоподобных протеинкиназ и представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, участвующую в передаче сигналов врожденного иммунитета. RIP1 играет центральную роль в регуляции передачи клеточных сигналов, и была установлена связь между ее ролью в запрограммированной гибели клеток и различными воспалительными заболеваниями, такими как воспалительное заболевание кишечника, псориаз и другие заболевания и/или состояния, связанные с воспалением и/или некроптозной гибелью клеток.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описанные соединения согласно настоящему описанию могут иметь формулу I



Формула I

или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер. Что касается формулы I, кольцо B представляет собой гетероарил и может представлять собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил и может быть пиразолилом или пиридином.

Каждый R¹ независимо представляет собой галоген или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой связь или Rᵃ, при условии, что Rᵃ не представляет собой H или D, а R⁶ представляет собой гетероцикл, Rᵇ, -C(Rᶠ)₃ или -C(Rᶠ)=C(Rᶠ)₂; R² представляет собой Rᵃ; R³ представляет собой Rᵃ и может представлять собой H; каждый R⁴, если он присутствует, независимо представляет собой Rᶜ; а L представляет собой гетероатом или Rᵃ, при условии, что Rᵃ не представляет собой H или D.

Rᵃ независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой Rᵃ, C₁-₁₀ алифатическую, C₁-₁₀ галогеналифатическую, C₅-₁₀ ароматическую, C₃-₆ гетероциклическую или C₃-₁₀ спирогетероциклическую группу; Rᵇ независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -ORᶜ, -SRᶜ, -NRᵈRᵈ, -Si(Rᵃ)₃, -C(O)OH, -C(O)ORᶜ, -C(O)NRᵈRᵈ, -OC(O)NRᵈRᵈ, -OC(O)C₁-₁₀ алкил, замещенный одним или двумя NRᵈRᵈ, карбоксил или их комбинацией и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH₂; Rᶜ независимо в каждом случае представляет собой C₁-₁₀ алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᶜ, C₂-₁₀ алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᶜ, C₂-₁₀ алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᶜ, C₃-₆ циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᶜ, или C₅-₁₀ ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 Rᶜ; Rᵈ независимо в каждом случае

представляет собой H; C₁₋₆ алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e или C₃₋₉ гетероциклилом; C₃₋₆ циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e; C₃₋₆ гетероциклил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e; C₅₋₁₀ арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^b; C₅₋₁₀ гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e; или две группы R^d вместе со связанным с ними азотом обеспечивают C₃₋₉ гетероциклил, который может быть замещен одной или более R^e), или C₅₋₁₀ гетероарил, который может быть замещен одной или более R^e; R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₁₀ гетероарил или -OR^a; и R^f независимо в каждом случае представляет собой -алкилфосфат, R^a, R^b или R^e, или две группы R^f вместе с атомом углерода, связанным с ними, образуют C₂₋₆ алкенильную группу, C₃₋₆ циклоалкильную группу, которая может быть замещена одной или более R^e, или C₃₋₁₀ гетероциклическую группу, которая может быть замещена одной или более R^e или ацилом.

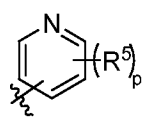
Также применительно к формуле I X представляет собой CH₂ или O; Z представляет собой гетероарил; m равен 1, 2, 3 или 4; a n равен 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, и/или n равно 0, или n равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой C₁₋₆ алкил и может представлять собой CH₃ или CD₃.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0, но в других вариантах осуществления n равно 1. В таких вариантах осуществления R⁴ может представлять собой C₁₋₆ алкил, такой как метил.

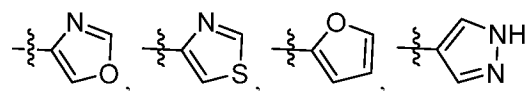
В некоторых вариантах осуществления L представляет собой гетероатом, такой как O, но в других примерах L представляет собой C₁₋₆ алкил, такой как CH₂.

В некоторых вариантах осуществления Z может представлять собой 6-членный гетероарил и может представлять собой пиридинил, пиримидинил или пиридазинил. В любых вариантах осуществления Z может быть незамещенным или Z может быть замещен, например, галогеном, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆

галогеналкилом или OH. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой , p равен 0, 1, 2, 3 или 4, и каждый R⁵, если он присутствует, независимо представляет собой R^e. Каждый R⁵ независимо может представлять собой OH, галоген, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, такой как OH, CF₃, метил или фтор. И/или в некоторых вариантах осуществления r равно 1, но в других вариантах осуществления r равно 0.

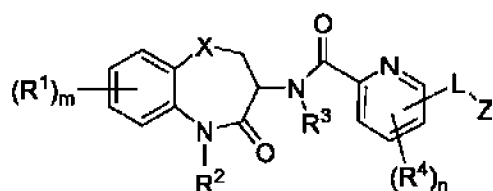
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой 5-членный гетероарил, такой как тиазолил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, фуранил и т. п. Как и в случае с 6-членными гетероарильными фрагментами Z, 5-членные гетероарильные фрагменты Z могут быть замещены группами, такими как галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил или OH.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент Z выбран из

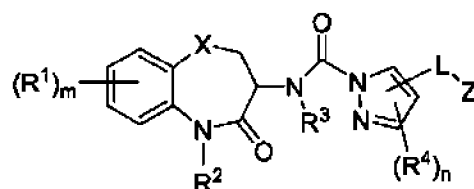


, и каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила или OH.

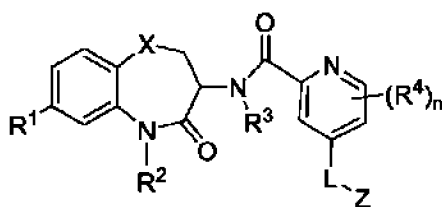
И в любых вариантах осуществления фрагмент -L-Z может представлять собой (6-фторпиридин-2-ил)метил, (6-метилпиридин-2-ил)метил, (2-метилпиридин-5-ил)окси, (2-фторпиридин-5-ил)окси, пиридин-2-илметил, (6-трифторметилпиридин-2-ил)метил, (6-гидроксипиридин-2-ил)метил, пиридин-3-илметил,



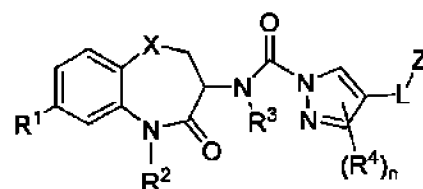
Формула I-3



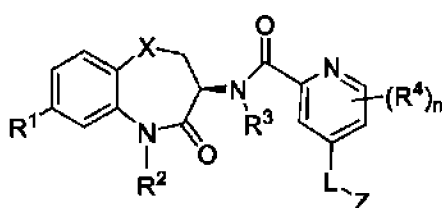
Формула I-4



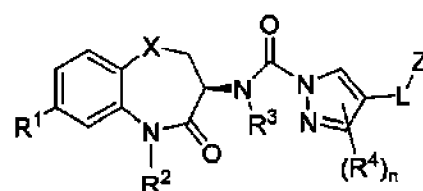
Формула I-5



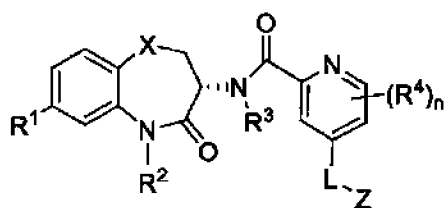
Формула I-6



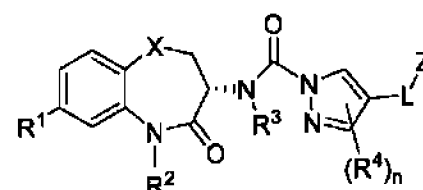
Формула I-7



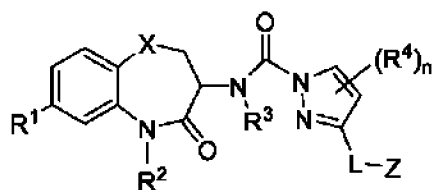
Формула I-8



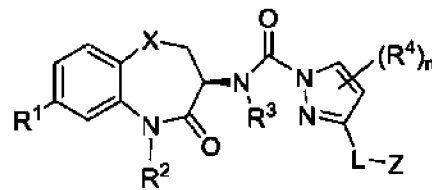
Формула I-9



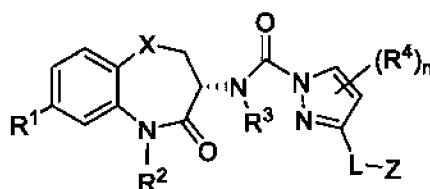
Формула I-10



Формула I-11



Формула I-12



Формула I-13

или

или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер.

5 Также в настоящем документе раскрыты варианты осуществления композиции, включающей одно или более раскрытых соединений. Композиция может дополнительно содержать эксципиент, терапевтическое средство или их комбинации.

В настоящем документе также раскрыты варианты способа применения раскрытых соединений или их композиций. В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение субъекту одного или более описанных соединений или их композиции. Способ может представлять собой способ лечения заболевания у субъекта и/или может включать введение субъекту (i) терапевтически эффективного количества описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь или у него могут подозревать наличие или развитие заболевания, такого как заболевание, связанное со взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1). Примеры заболеваний, которые можно лечить в соответствии с данным вариантом осуществления способа, включают заболевания или расстройства, связанные с воспалением, некроптозом или и тем и другим. В определенных вариантах осуществления заболевания, которые необходимо лечить соединениями по настоящему изобретению, представляют собой воспалительные или иммунорегуляторные расстройства, включая аутоиммунные и пролиферативные расстройства. Примеры заболеваний описаны в настоящем документе.

В настоящем документе также описаны варианты осуществления способа, включающего приведение в контакт взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) с одним или более описанными соединениями или их фармацевтической композицией. Способ может представлять собой способ *in vitro* или способ *in vivo*, например когда киназа RIP1 находится в организме субъекта.

Вышеупомянутые и другие цели и признаки настоящего описания станут более очевидными из следующего подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

I. Обзор терминов

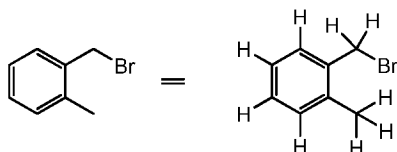
Следующие пояснения терминов и способов приведены для лучшего описания настоящего изобретения и в качестве руководства для рядовых специалистов в данной области при практическом применении настоящего описания. Формы единственного числа относятся к одному или более чем одному, если из контекста явным образом не следует иное. Термин «или» относится к одному элементу из указанных альтернативных элементов или комбинации двух или более элементов, если из контекста явным образом не следует иное. Используемый в настоящем документе термин «содержит» означает «включает в себя». Таким образом, «содержащий А или В» обозначает «включающий в себя А, В или А и В», без исключения дополнительных элементов.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества компонентов, молекулярные массы, процентные содержания, температуры, времена и т. п., используемые в описании или формуле изобретения, следует понимать как модифицированные термином «приблизительно». Соответственно, если не подразумевается или явно не указано иное, то указанные числовые параметры являются приближениями, которые могут зависеть от желаемых свойств и/или пределов обнаружения в стандартных условиях/способах испытания. В случае прямого и явного отличия вариантов осуществления от обсуждаемого предшествующего уровня техники численные значения в вариантах осуществления не являются приблизительными, если только слово «примерно» не указано в явном виде.

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Хотя при практическом применении или испытании настоящего

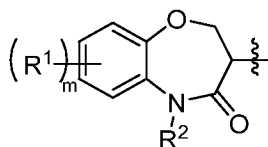
описания можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, подходящие способы и материалы описаны ниже. Материалы, способы и примеры приведены только для иллюстрации и не имеют ограничительного характера.

При изображении или описании химических структур, если явно не указано иное, предполагается, что все атомы углерода включают водород, так что каждый углерод соответствует валентности, равной четырем. Например, в структуре в левой части схемы ниже подразумевается девять атомов водорода. Эти девять атомов водорода изображены на структуре справа.



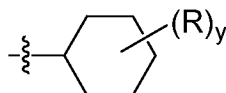
Иногда конкретный атом в структуре описывают в текстовой формуле как имеющий водород или атомы водорода, например $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Рядовому специалисту в данной области будет ясно, что вышеупомянутые методы описания являются обычными в области химии для обеспечения краткости и простоты описания органических структур.

Если группа R изображена как «плавающая» в кольцевой системе, как, например, R^1 в группе:



то, если не указано иное, заместитель R (например, R^1 выше) может располагаться при любом атоме конденсированной бициклической кольцевой системы, за исключением атома, несущего связь с символом « $\sim$ », при условии, что образуется стабильная структура.

Когда группа R изображена как существующая в кольцевой системе, содержащей насыщенные атомы углерода, как, например, в формуле:



где, в этом примере, y может составлять более единицы, при условии, что каждый из них заменяет изображенный в настоящее время, подразумеваемый или однозначно определенный водород в кольце; тогда, если не указано иное, два R могут находиться при одном и том же углероде. Простым примером является случай, когда R представляет собой метильную группу. Изображенная структура может существовать в виде геминального диметила при углероде изображенного кольца («кольцевом» углероде). В другом примере два R при одном и том же углероде, включая тот же самый углерод, могут быть включены в кольцо, создавая таким образом структуру спироциклического кольца («спироциклильную» группу).

Используемый в настоящем документе термин «замещенный» относится ко всем последующим модификаторам в термине, например в термине «замещенный арил- C_{1-8} алкил» замещение может происходить в « C_{1-8} алкильном» фрагменте, «арильном» фрагменте или обоих фрагментах арил- C_{1-8} алкильной группы.

Термин «замещенный», когда он используется для модификации определенной группы или фрагмента, означает, что по меньшей мере один и, возможно, два или более атомов водорода указанной группы или фрагмента независимо заменены на одинаковые или разные группы-заместители, как определено ниже. В конкретном варианте осуществления группа, фрагмент или заместитель могут быть

замещенными или незамещенными, если только они явно не определены как «незамещенные» или «замещенные». Соответственно, любая из групп, указанных в настоящем документе, может быть незамещенной или замещенной, если контекст не указывает иное, или конкретная структурная формула не исключает замещения. В конкретных вариантах осуществления заместитель может быть или не быть явным образом определен как замещенный, но все же предполагается, что он является необязательно замещенным. Например, «алифатический» или «циклический» фрагмент может быть незамещенным или замещенным, но «незамещенный алифатический» или «незамещенный циклический» фрагмент является незамещенным.

«Заместители» или «группы-заместители» для замещения одного или более атомов водорода на насыщенных атомах углерода в указанной группе или фрагменте могут представлять собой, если не указано иное, $-R^{60}$, галоген, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, галогеналкил, пергалогеналкил, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(O^-)_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} представляет собой C_{1-10} алифатическую, гетероалифатическую или циклоалифатическую группу, как правило, C_{1-6} алифатическую группу, более типично C_{1-6} алкил, причем R^{60} необязательно может быть замещен; каждый R^{70} независимо в каждом случае представляет собой водород или R^{60} ; каждый R^{80} независимо в каждом случае представляет собой R^{70} , или, альтернативно, две группы R^{80} , взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3–7-членную гетероциклоалифатическую группу, которая необязательно включает в себя от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S, из которых N необязательно имеет заместитель R^{70} , например H или C_{1-3} алкильный заместитель; и каждый M^+ представляет собой противоион с суммарным единичным положительным зарядом. Каждый M^+ независимо в каждом случае представляет собой, например, ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, например $^+N(R^{60})_4$; ион протонированной аминокислоты, такой как ион лизина, или ион аргинина; или ион щелочноземельного металла, такой как $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ или $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (подстрочный индекс 0,5 означает, например, что один из противоионов таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов может представлять собой ионизированную форму соединения согласно настоящему изобретению, а другой — типичный противоион, такой как хлорид, или два ионных соединения могут служить в качестве противоионов для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов, или соединение с двойной ионизацией может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных ионов щелочноземельных металлов). В качестве конкретных примеров $-N(R^{80})_2$ включает $-NH_2$, $-NH$ -алкил, $-NH$ -пирролидин-3-ил, N -пирролидинил, N -пиперазинил, $4N$ -метилпиперазин-1-ил, N -морфолинил и т. п. Любые два атома водорода при одном углероде также могут быть заменены, например на $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ или $=S$.

Группы-заместители для замены атомов водорода у ненасыщенных атомов углерода в группах, содержащих ненасыщенные атомы углерода, если не указано иное, представляют собой $-R^{60}$, галоген, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, пергалогеналкил, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+

соответствуют определению выше. В независимом варианте осуществления заместители не являются O^-M^+ , OR^{70} , SR^{70} или S^-M^+ .

Группы-заместители для замены атомов водорода у атомов азота в группах, содержащих такие атомы азота, если не указано иное, представляют собой R^{60} , O^-M^+ , OR^{70} , SR^{70} , S^-M^+ , $\text{N}(\text{R}^{80})_2$, пергалогеналкил, CN , NO , NO_2 , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, SO_3^-M^+ , SO_3R^{70} , $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, OSO_3^-M^+ , $\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $\text{PO}_3^{2-}\text{M}^{2+}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, CO_2R^{70} , $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ и $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{N}(\text{R}^{80})_2$, где R^{60} , R^{70} , R^{80} и M^+ соответствуют определению выше.

В одном варианте осуществления замещенная группа имеет от по меньшей мере одного заместителя вплоть до количества заместителей, возможного для конкретного фрагмента, например 1 заместитель, 2 заместителя, 3 заместителя или 4 заместителя.

Кроме того, в вариантах осуществления, где группа или фрагмент замещены замещенным заместителем, вложенность таких замещенных заместителей составляет не больше трех, что предотвращает образование полимеров. Таким образом, в группе или фрагменте, содержащих первую группу, которая является заместителем второй группы, которая сама является заместителем третьей группы, присоединенной к исходной структуре, первая (крайняя) группа может быть замещена только незамещенными заместителями. Например, в группе, содержащей $\text{-(арил-1)-(арил-2)-(арил-3)}$, арил-3 может быть замещен только заместителями, которые сами по себе не являются замещенными.

Любая группа или фрагмент, определенные в настоящем документе, могут быть связаны с любым другим фрагментом описанной структуры, такой как исходная или основная структура, как будет понятно рядовому специалисту в данной области, например путем учета правил валентности, сравнения с иллюстративными соединениями и/или с учетом функциональности, если только связь группы или фрагмента с другим фрагментом структуры не указана явным образом или не следует из контекста.

«Ацил» относится к группе $\text{C}(\text{O})\text{R}$, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил). Примеры ацильных фрагментов включают, без ограничений, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{алкил}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_6\text{ алкил}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{--C}_6\text{ галогеналкил}$, $\text{C}(\text{O})\text{циклоалкил}$, $\text{C}(\text{O})\text{алкенил}$, $\text{C}(\text{O})\text{циклоалкенил}$, $\text{C}(\text{O})\text{арил}$, $\text{C}(\text{O})\text{гетероарил}$ или $\text{C}(\text{O})\text{гетероцикл}$. Конкретные примеры включают $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{Me}$, $\text{C}(\text{O})\text{Et}$ или $\text{C}(\text{O})\text{циклопропил}$.

Термин «алифатический» относится к группе или фрагменту, по существу, на основе углеводорода. Алифатическая группа или фрагмент могут быть ациклическими, включая **алкильные**, **алкенильные** или **алкинильные** группы (а также алкиленовые, алкениленовые или алкиниленовые группы), их циклическими вариантами, такими как **циклоалифатические** группы или фрагменты, включая **циклоалкил**, **циклоалкенил** или **циклоалкинил** и дополнительно включая конфигурации с прямой и разветвленной цепью, а также все стереоизомеры и позиционные изомеры. Если явно не указано иное, алифатическая группа содержит от одного до двадцати пяти атомов углерода (C_{1-25}); например от одного до пятнадцати (C_{1-15}), от одного до десяти (C_{1-10}), от одного до шести (C_{1-6}) или от одного до четырех атомов углерода (C_{1-4}) в случае ациклической алифатической группы или фрагмента или от трех до пятнадцати (C_{3-15}), от трех до десяти (C_{3-10}), от трех до шести (C_{3-6}) или от трех до четырех (C_{3-4}) атомов углерода в случае циклоалифатической группы или фрагмента. Алифатическая группа может быть замещенной или незамещенной, если она явным образом не обозначена как «незамещенная алифатическая» или «замещенная алифатическая». Алифатическая группа может быть замещена одним или более заместителями (вплоть до

двух заместителей при каждом метиленовом углероде в алифатической цепи, или вплоть до одного заместителя при каждом углероде двойной связи $\text{C}=\text{C}$ в алифатической цепи, или вплоть до одного заместителя при углероде концевой метиновой группы).

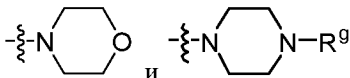
Термин «**низшая алифатическая**» относится к алифатической группе, содержащей от одного до десяти атомов углерода (C_{1-10}), например от одного до шести (C_{1-6}) или от одного до четырех (C_{1-4}) атомов углерода; или от трех до десяти (C_{3-10}), например от трех до шести (C_{3-6}), атомов углерода для низшей циклоалифатической группы.

Термин «**алкокси**» относится к группе -OR , где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу. В определенных примерах R представляет собой C_{1-6} алкильную группу или C_{3-6} циклоалкильную группу. Метокси (-OCH_3) и этокси ($\text{-OCH}_2\text{CH}_3$) представляют собой примеры алкоксигрупп. В замещенном алкокси R представляет собой замещенный алкил или замещенный циклоалкил, примеры которых в описанных в настоящем документе соединениях включают галогеналкоксигруппы, такие как $\text{-OCF}_2\text{H}$.

Термин «**алкоксиалкил**» относится к группе -алкил-OR , где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную или замещенную или незамещенную циклоалкильную группу; $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$ представляет собой пример алкоксиалкильной группы.

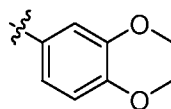
Термин «**алкил**» относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до по меньшей мере 25 (C_{1-25}) атомов углерода, чаще от 1 до 10 (C_{1-10}) атомов углерода, например от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода. Алкильный фрагмент может быть замещенным или незамещенным. Этот термин включает в себя, в качестве примера, линейные и разветвленные углеводородные группы, такие как метил (CH_3), этил ($\text{-CH}_2\text{CH}_3$), н-пропил ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изопропил ($\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), н-бутил ($\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил ($\text{-CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$), втор-бутил ($\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$), трет-бутил ($\text{-C}(\text{CH}_3)_3$), н-пентил ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) и неопентил ($\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Термин «**амино**» относится к группе -NH_2 , -NHR или -NRR , где каждый R независимо выбран из H, алифатической, гетероалифатической, ароматической, включая арильную и гетероарильную, или гетероциклоалифатической группы, или две группы R совместно с присоединенным к ним атомом азота образуют гетероциклическое кольцо. Примеры таких гетероциклических колец включают кольца, в которых две группы R совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо $\text{-(CH}_2\text{)}_{2-5}$, необязательно прерванное одной или двумя гетероатомными группами, такими как -O- или $\text{-N(R}^g\text{)}$,

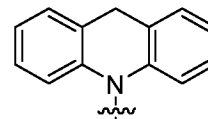
например как в группах , где R^g представляет собой R^{70} , -C(O)R^{70} , -C(O)OR^{60} или $\text{-C(O)N(R}^{80}\text{)}_2$.

Термин «**амид**» относится к группе -N(R)ацил , где R представляет собой водород, гетероалифатическую или алифатическую группу, такую как алкил, в частности C_{1-6} алкил.

Термин «**ароматический**» относится к циклической сопряженной группе или фрагменту, состоящим, если не указано иное, из 5–15 кольцевых атомов, имеющим одно кольцо (например, фенил, пиридинил или пирозолил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, нафтил, индолил или пиразолопиридинил), т. е. по меньшей мере одно кольцо и необязательно несколько конденсированных колец имеют непрерывную делокализованную π -электронную систему. Обычно количество π -электронов вне плоскости соответствует правилу Хюккеля ($4n + 2$). Точка присоединения к исходной структуре обычно проходит через ароматический фрагмент



конденсированной кольцевой системы. Например, . Однако, в некоторых примерах контекст или непосредственно описание могут указывать на то, что точка присоединения проходит через



неароматический фрагмент конденсированной кольцевой системы. Например,

Ароматическая группа или фрагмент могут содержать только атомы углерода в кольце, например как в арильной группе или фрагменте, или они могут содержать один или более кольцевых атомов углерода и один или более кольцевых гетероатомов, содержащих неподеленную пару электронов (например, S, O, N, P или Si), например как в гетероарильной группе или фрагменте. Если не указано иное, ароматическая группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «**арил**» относится к ароматической карбоциклической группе, состоящей, если не указано иное, из 6–15 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим (например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, бензодиоксол и т. п.). Если какой-либо фрагмент ароматического кольца содержит гетероатом, группа является гетероарильной, а не арильной. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

Термин «**аралифатический**» относится к арильной группе, присоединенной к исходной структуре через алифатический фрагмент. Аралифатические группы включают аралкильные или арилалкильные группы, такие как бензил и фенилэтил.

Термин «**карбоксил**» относится к $-\text{CO}_2\text{H}$.

Термин «**карбоксамид**» относится к $-\text{C}(\text{O})\text{амино}$.

«**Карбоксильный эфир**» или «**карбоксиэфир**» относится к группе $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, где R представляет собой алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил).

Термин «**карбоксилат**» относится к $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$ или его солям.

Термин «**циано**» относится к группе $-\text{CN}$.

Термин «**циклоалифатический**» относится к циклической алифатической группе, имеющей одно кольцо (например, циклогексил) или несколько колец, например как в конденсированной, мостиковой или спироциклической системе, где кольцо или по меньшей мере одно из колец в системе является алифатическим. Как правило, точка присоединения к исходной структуре проходит через алифатический фрагмент системы из нескольких колец. Циклоалифатическая группа включает насыщенные и ненасыщенные системы, включая **циклоалкил**, **циклоалкенил** и **циклоалкинил**. Циклоалифатическая группа может содержать от трех до двадцати пяти атомов углерода; например от трех до пятнадцати, от трех до десяти или от трех до шести атомов углерода. Если не указано иное, циклоалифатическая группа может быть замещенной или незамещенной. Примеры циклоалифатических групп включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентенил или циклогексенил.

Термины «**галоген-**», «**галогенид**» или «**галоген**» относятся к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин «**галогеналкил**» относится к алкильному фрагменту, замещенному одним или более галогенами. Примеры галогеналкильных фрагментов включают $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CF}_3$.

Термин «**гетероалифатический**» относится к алифатическому соединению или группе, содержащим по меньшей мере один гетероатом и по меньшей мере один атом углерода, т. е. по меньшей мере один атом углерода из алифатического соединения или группы, содержащих по меньшей мере два атома углерода, заменен на атом, имеющий по меньшей мере одну неподеленную пару электронов, как правило, азот, кислород, фосфор, кремний или серу. Гетероалифатические соединения или группы могут быть замещенными или незамещенными, разветвленными или неразветвленными, хиральными или ахиральными и/или ациклическими или циклическими, как, например, гетероциклоалифатическая группа.

Термин «**гетероарил**» относится к ароматической группе или фрагменту, содержащим, если не указано иное, от 5 до 15 кольцевых атомов, включающих по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, такой как N, S, O, P или Si. Гетероарильная группа или фрагмент может содержать одно кольцо (например, пиридинил, пиримидинил или пиразолил) или несколько конденсированных колец (например, индолил, бензопиразолил или пиразолопиридинил). Гетероарильные группы или фрагменты могут быть, например, моноциклическими, бициклическими, трициклическими или тетрациклическими. Если не указано иное, гетероарильная группа или фрагмент могут быть замещенными или незамещенными.

Термины «**гетероцикл**», «**гетероцикло**» и «**гетероцикл**» относятся как к ароматическим, так и к неароматическим кольцевым системам и более конкретно относятся к стабильному кольцевому фрагменту, содержащему от трех до пятнадцати членов и содержащему по меньшей мере один атом углерода, как правило, несколько атомов углерода, и по меньшей мере один гетероатом, например от одного до пяти. Гетероатом (-ы) может (могут) представлять собой атом (-ы) азота, фосфора, кислорода, кремния или серы. Гетероциклический фрагмент может представлять собой моноциклический фрагмент или может содержать несколько колец, например как в бициклической или трициклической кольцевой системе, при условии, что по меньшей мере одно из колец содержит гетероатом. Такой фрагмент с несколькими кольцами может включать в себя конденсированные или мостиковые кольцевые системы, а также спироциклические системы; и любой атом азота, фосфора, углерода, кремния или серы в гетероциклическом фрагменте может быть необязательно окислен до различных степеней окисления. Для удобства подразумевается, что атомы азота, в частности, но не исключительно, атомы, которые определены как кольцевые ароматические азоты, включают их соответствующую форму N-оксида, хотя она не определена явно как таковая в конкретном примере. Таким образом, для соединения, имеющего, например, пиридинильное кольцо, соответствующий пиридинил-N-оксид включен в качестве еще одного соединения согласно изобретению, если только это однозначно не исключено или не исключается контекстом. Кроме того, кольцевые атомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Гетероцикл включает **гетероарильные** фрагменты и **гетероалициклические** или **гетероциклоалифатические** фрагменты, которые представляют собой частично или полностью насыщенные гетероциклические кольца. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничений, азетидинил, оксетанил, акридинил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, бензофуранил, карбазол, циннолинил, диоксоланил, индолизинил, нафтиридинил, пергидроазепинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетразол, тетрагидроизохинолил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, 2-оксоазепинил, азепинил, пирролил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразол, пиразолидинил, имидазол, имидазолинил, имидазолидинил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазол, оксазолинил, оксазолидинил, триазол, изоксазол, изоксазолидинил, морфолинил, тиазол, тиазолинил,

тиазолидинил, изотиазолил, хинуклидинил, изотиазолидинил, индолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, хинолил, изохинолил, декагидроизохинолил, бензимидазолил, тиадiazолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензоксазолил, фурил, диазабициклопептан, диазапан, диазепин, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тиенил, бензотиенил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксафосфоланил и оксадиазолил.

Термин «**гидроксил**» относится к группе $-\text{OH}$.

Термин «**нитро**» относится к группе $-\text{NO}_2$.

Термин «**фосфат**» относится к группе $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый $-\text{OR}'$ независимо представляет собой $-\text{OH}$; $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил или $-\text{O}$ -циклоалкил; $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как $-\text{O}$ -арил, так и $-\text{O}$ -гетероарил; $-\text{O}$ -аралкил; или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, где M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ может представлять собой ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, например $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, например $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Термин «фосфонооксиалкил» относится к группе $-\text{алкилфосфат}$, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$, или ее соли, такой как $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$, а термин «(((диалкоксифосфорил)окси)алкил)» относится к сложному диалкиловому эфиру фосфонооксиалкильной группы, такому как, например, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$.

Термин «**фосфонат**» относится к группе $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$, где каждый OR' независимо представляет собой $-\text{OH}$; $-\text{O}$ -алифатическую группу, такую как $-\text{O}$ -алкил или $-\text{O}$ -циклоалкил; $-\text{O}$ -ароматическую группу, включая как $-\text{O}$ -арил, так и $-\text{O}$ -гетероарил; или $-\text{O}$ -аралкил; или $-\text{OR}'$ представляет собой $-\text{O}^-\text{M}^+$, и M^+ представляет собой противоион с единичным положительным зарядом. Каждый M^+ представляет собой положительно заряженный противоион и может представлять собой, например, ион щелочного металла, такой как K^+ , Na^+ , Li^+ ; ион аммония, например $^+\text{N}(\text{R}'')_4$, где R'' представляет собой H , алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая как арил, так и гетероарил); или ион щелочноземельного металла, такой как $[\text{Ca}^{2+}]_{0,5}$, $[\text{Mg}^{2+}]_{0,5}$ или $[\text{Ba}^{2+}]_{0,5}$. Термин «фосфоноалкил» относится к группе $-\text{алкилфосфонат}$, такой как, например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ или $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}^-\text{Na}^+)_2$, а термин «(((диалкоксифосфорил)алкил)» относится к сложному диалкиловому эфиру фосфоноалкильной группы, такому как, например, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{трет-бутил})_2$.

Термины «**пациент**» или «**субъект**» могут относиться к любому живому существу, но чаще относятся к млекопитающим и другим животным, в частности к людям. Таким образом, описанные способы подходят для применения как в терапии человека, так и в ветеринарии.

Термин «**фармацевтически приемлемый эксципиент**» относится к веществу, отличному от активного ингредиента, которое включено в композицию, содержащую активный ингредиент. Применяемый в настоящем документе эксципиент может быть включен в частицы фармацевтической композиции или может быть физически смешан с частицами фармацевтической композиции. Эксципиент можно применять, например, для разбавления активного агента и/или для изменения свойств фармацевтической композиции. Эксципиенты могут включать, без ограничений, антиадгезивы, связующие вещества, покрытия, кишечнорастворимые покрытия, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, красители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, сорбенты, консерванты, носители или несущие среды. Эксципиенты могут представлять собой крахмалы и модифицированные крахмалы, целлюлозу и производные целлюлозы, сахараиды и их производные, такие как дисахаридаы, полисахаридаы и сахарные спирты, белок, синтетические полимеры, поперечносшитые полимеры, антиоксиданты, аминокислоты или

консерванты. Примеры эксципиентов включают, без ограничений, стеарат магния, стеариновую кислоту, растительный стеарин, сахарозу, лактозу, крахмалы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксилит, сорбит, мальтит, желатин, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), токоферилполиэтиленгликоль 1000 сукцинат (также известный как витамин Е TPGS или TPGS), карбоксиметилцеллюлозу, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), витамин А, витамин Е, витамин С, ретинилпальмитат, селен, цистеин, метионин, лимонную кислоту, цитрат натрия, метилпарабен, пропилпарабен, сахар, диоксид кремния, тальк, карбонат магния, гликолят крахмала натрия, тартразин, аспартам, хлорид бензалкония, кунжутное масло, пропилгаллат, метабисульфит натрия или ланолин.

«Адьювант» представляет собой компонент, который модифицирует действие других агентов, обычно активного ингредиента. Адьюванты часто представляют собой фармакологические и/или иммунологические агенты. Адьювант может модифицировать действие активного ингредиента за счет усиления иммунного ответа. Адьювант может также действовать как стабилизирующий агент для состава. Примеры адьювантов включают, без ограничений, гидроксид алюминия, квасцы, фосфат алюминия, инаktivированные бактерии, сквален, детергенты, цитокины, парафиновое масло и комбинированные адьюванты, такие как полный адьювант Фрейнда или неполный адьювант Фрейнда.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к эксципиенту, который представляет собой носитель или несущую среду, такие как суспендирующая добавка, солюбилизующая добавка или добавка для аэрозользации. В публикации *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia, PA, 21st Edition (2005), включенной в настоящий документ путем ссылки, описаны иллюстративные композиции и составы, приемлемые для фармацевтической доставки одной или более терапевтических композиций и дополнительных фармацевтических агентов.

В целом природа носителя зависит от конкретного применяемого способа введения. Например, составы для парентерального введения обычно содержат жидкости для инъекций, которые включают фармацевтически и физиологически приемлемые жидкости, такие как вода, физиологический раствор, сбалансированные солевые растворы, водный раствор декстрозы, глицерин и т. п., в качестве несущей среды. В некоторых примерах фармацевтически приемлемый носитель может быть стерильным, чтобы подходить для введения субъекту (например, путем парентеральной, внутримышечной или подкожной инъекции). В дополнение к биологически нейтральным носителям подлежащие введению фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, консерванты, pH-буферные агенты и т. п., например ацетат натрия или монолаурат сорбитана.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым солям соединения, которые получены из различных органических и неорганических противоионов, известных среднему специалисту в данной области и включающих, исключительно в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т. п.; и когда молекула содержит основную функциональную группу к солям органических или неорганических кислот, таким как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т. п. «Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», которые сохраняют биологическую эффективность свободных оснований при образовании кислотными партнерами. В частности, описанные соединения образуют соли с различными фармацевтически

приемлемыми кислотами, включая, без ограничений, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., а также органические кислоты, такие как аминокислоты, муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, бензолсульфоновая кислота, изэтионовая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, ксинафоевая кислота и т. п. «Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания» представляют собой подмножество «фармацевтически приемлемых солей», полученных из неорганических оснований, таких как соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Примерами солей являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают, без ограничений, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Tris), этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминные смолы и т. п. Примерами органических оснований являются изопропиламин, диэтиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (Tris), этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин (см., например, публикацию S. M. Berge, *et al.*, «Pharmaceutical Salts», J. Pharm. Sci., 1977; 66:1–19, включенную в настоящий документ путем ссылки). В частных раскрытых вариантах осуществления соединения могут представлять собой формиат, трифторацетат, гидрохлорид или натриевую соль.

Термин «**эффективное количество**» в отношении соединения или фармацевтической композиции относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, достаточному для достижения конкретного желаемого результата, такого как ингибирование белка или фермента. В конкретных вариантах осуществления «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для ингибирования RIP1; для вызова желаемого биологического или медицинского ответа в ткани, системе, у субъекта или пациента; для лечения указанного расстройства или заболевания; для облегчения или устранения одного или более из его симптомов; и/или для предотвращения возникновения заболевания или расстройства. Количество соединения, которое составляет «эффективное количество», может варьироваться в зависимости от соединения, желаемого результата, болезненного состояния и его тяжести, размера, возраста и пола пациента, подлежащего лечению, и т. п., что понятно рядовому специалисту в данной области.

Термин «**пролекарство**» относится к соединениям, которые трансформируются *in vivo* с получением биологически активного соединения или соединения с большей биологической активностью по сравнению с исходным соединением. Трансформация *in vivo* может происходить, например, путем гидролиза или ферментативного превращения. Обычные примеры фрагментов пролекарств включают, без ограничений, сложноэфирные и амидные формы соединения, имеющего активную форму, содержащую фрагмент карбоновой кислоты. Примеры фармацевтически приемлемых сложных эфиров соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, сложные эфиры фосфатных групп и карбоновых кислот, такие как алифатические сложные эфиры, в частности, алкиловые сложные эфиры (например, C₁₋₆ алкиловые сложные эфиры). Другие фрагменты пролекарств включают

сложные эфиры фосфорной кислоты, такие как $\text{—CH}_2\text{—O—P(O)(OR')}_2$ или его соль, где R' представляет собой H или C₁₋₆ алкил. Приемлемые сложные эфиры также включают циклоалкиловые сложные эфиры и арилалкиловые сложные эфиры, такие как, без ограничений, бензил. Примеры фармацевтически приемлемых амидов соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь перечисленным, первичные амиды, а также вторичные и третичные алкиламины (например, содержащие от приблизительно одного до приблизительно шести атомов углерода). Амиды и сложные эфиры раскрытых иллюстративных вариантов осуществления соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены в соответствии с обычными способами. Подробное описание пролекарств представлено в публикациях T. Higuchi and V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems,» Vol 14 of the A.C.S. Symposium Series, и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в настоящий документ путем ссылки для всех целей.

Термин «**сольват**» относится к комплексу, образованному объединением молекул растворителя с молекулами или ионами растворенного вещества. Растворитель может представлять собой органический растворитель, неорганический растворитель или их смесь. Примеры растворителей включают, без ограничений, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол; амиды, такие как N,N-диалкилатические амиды, такие как N,N-диметилформамид; тетрагидрофуран; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; воду; и их комбинации. Описанные в настоящем документе соединения могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах при объединении с растворителями, являющимися или не являющимися фармацевтически приемлемыми, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы соединений, описанных в настоящем документе, входят в объем описанных в настоящем документе вариантов осуществления.

Термин «**сульфонамид**» относится к группе или фрагменту —SO_2 амино или —N(R) сульфонил, где R представляет собой H, алифатическую, гетероалифатическую или ароматическую группу (включая арильную и гетероарильную).

Термин «**сульфанил**» относится к группе или —SH , —S -алифатической, —S -гетероалифатической, —S -ароматической группе (включая —S -арильную группу и —S -гетероарильную группу).

Термин «**сульфинил**» относится к группе или фрагменту —S(O)H , —S(O) алифатической, —S(O) гетероалифатической или —S(O) ароматической группы (включая —S(O) арильную группу и —S(O) гетероарильную группу).

Термин «**сульфонил**» относится к группе: $\text{—SO}_2\text{H}$, —SO_2 -алифатическая группа, —SO_2 -гетероалифатическая группа, —SO_2 -ароматическая группа (включая —SO_2 -арильную группу и —SO_2 -гетероарильную группу).

Термины «**проведение лечения**» или «**лечение**», применяемые в настоящем документе, относятся к лечению представляющего интерес заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности человека, имеющего указанное представляющее интерес заболевание или состояние, и включают в качестве примера, без ограничений:

(i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у пациента или субъекта, в частности когда такой пациент или субъект предрасположен к развитию состояния, но оно еще не было диагностировано у него;

(ii) ингибирование заболевания или состояния, например остановку или замедление его развития;

(iii) облегчение заболевания или состояния, например ослабление симптома или регресс заболевания или состояния или их симптома; или

(iv) стабилизацию заболевания или состояния.

Применяемые в настоящем документе термины «заболевание» и «состояние» можно применять взаимозаменяемо, или они могут отличаться тем, что конкретное расстройство или состояние может не иметь известного этиологического фактора (из-за чего этиология еще не определена) и, следовательно, еще не признано заболеванием, а только нежелательным состоянием или синдромом, при котором клинические специалисты идентифицируют более или менее определенный набор симптомов.

Приведенные выше определения и следующие общие формулы не подразумевают включения недопустимых схем замещения (например, метил, замещенный 5 фторными группами). Такие недопустимые схемы замещения легко распознаются рядовым специалистом в данной области.

Рядовому специалисту в данной области будет ясно, что соединения могут проявлять явления таутомерии, конформационной изомерии, геометрической изомерии и/или оптической изомерии. Например, некоторые описанные соединения могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, как следствие, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры, образованные двойной связью (т. е. геометрические изомеры), энантиомеры, диастереомеры, и их смесей, таких как рацемические смеси. В качестве другого примера, некоторые описанные соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смеси. Поскольку различные названия соединений, формулы и схемы соединений в описании и пунктах формулы изобретения могут представлять только одну из возможных таутомерных, конформационных изомерных, оптических изомерных или геометрических изомерных форм, рядовому специалисту в данной области будет понятно, что описанные соединения охватывают любые таутомерные, конформационные изомерные, оптические изомерные и/или геометрические изомерные формы соединений, описанных в настоящем документе, а также смеси таких различных изомерных форм. Смеси различных изомерных форм, включая смеси энантиомеров и/или стереоизомеров, могут быть разделены для получения каждого отдельного энантиомера и/или стереоизомера с использованием методов, известных рядовым специалистам в данной области, особенно с учетом настоящего описания. В случаях ограниченного вращения, например вокруг амидной связи или между двумя непосредственно присоединенными кольцами, такими как пиридинильные кольца, бифенильные группы и т. п., также возможны атропоизомеры, которые также конкретно охватываются соединениями согласно настоящему изобретению.

В любых вариантах осуществления любой или все атомы водорода, присутствующие в соединении или в конкретной группе или фрагменте соединения, могут быть заменены на дейтерий или тритий. Таким образом, алкил включает в себя дейтерированный алкил, в котором от одного до максимального числа присутствующих атомов водорода могут быть заменены дейтерием. Например, этил относится к C_2H_5 и C_2D_5 , в котором от 1 до 5 атомов водорода заменены на дейтерий, например как в $C_2D_xH_{5-x}$.

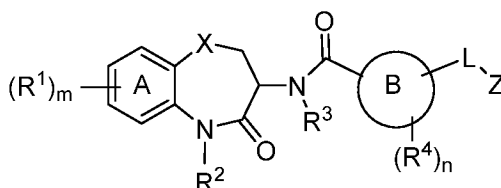
II. Соединения, активные в отношении RIP1, и фармацевтические композиции, содержащие соединения, активные в отношении RIP1

A. Соединения

В настоящем документе описаны соединения и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, которые подходят для ингибирования RIP1 и/или для лечения заболеваний и/или состояний, связанных с RIP1. В некоторых вариантах осуществления указанные соединения представляют собой

селективные ингибиторы киназы. Например, иллюстративные соединения способны селективно ингибировать RIP1 по сравнению с RIP2, RIP3, или как RIP2, так и RIP3.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему описанию имеет структуру согласно формуле I



Формула I

или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль. Рядовому специалисту в данной области будет понятно, что соединения, охватываемые формулой I, также включают стереоизомеры, N-оксиды, таутомеры, гидраты, сольваты, изотопы и/или их пролекарства, если не указано иное. Что касается формулы I, кольцо B представляет собой гетероарил и может представлять собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, где гетероарил имеет один или два атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод, то есть кольцо B не является триазолом, триазином или гетероарилом, содержащим кольцевой атом кислорода или серы, такой как оксазол, тиазол или изоксазол. В некоторых вариантах осуществления кольцо B представляет собой пиразолил, а в других конкретных вариантах осуществления кольцо B представляет собой пиридилил.

Каждый R¹ независимо представляет собой галоген или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой связь или Rᵃ, при условии, что Rᵃ не представляет собой H или D, а R⁶ представляет собой гетероцикл, Rᵇ, -C(Rᶠ)₃ или -C(Rᶠ)=C(Rᶠ)₂. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой галоген, такой как фтор, хлор, бром или йод, обычно бром. В некоторых других вариантах осуществления каждый R¹ независимо представляет собой -линкер-R⁶.

R² представляет собой Rᵃ. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H или C₁-₁₀ алифатическую группу, такую как H или C₁-₆ алкил, и в некоторых вариантах осуществления R² представляет собой C₁-₆ алкил, такой как CH₃ или CD₃.

R³ представляет собой Rᵃ. В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H или C₁-₁₀ алифатическую группу, такую как H или C₁-₆ алкил, и в некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H.

Каждый R⁴, если он присутствует, независимо представляет собой Rᵉ и может представлять собой галоген, такой как F, Cl, Br или I, или C₁-₁₀ алифатическую группу, такую как C₁-₆ алкил, например, метил.

L представляет собой гетероатом или Rᵃ, при условии, что Rᵃ не является H или D. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой кислород или C₁-₁₀ алкил, такой как C₁-₆ алкил, в частности метилен (-CH₂-).

X представляет собой CH₂ или O.

Z представляет собой гетероарил и может представлять собой моноциклический гетероарил. m равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления m равен 1, 2 или 3 и может быть равен 1 или 2, и в отдельных вариантах осуществления m равен 1. n равен 0, 1 или 2 и может быть равен 0 или 1.

R^a независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, в которых L представляет собой R^a ; C_{1-10} алифатическую группу; C_{1-10} галогеналифатическую группу; C_{5-10} ароматическую группу; C_{3-6} гетероциклическую группу; или C_{3-10} спирогетероциклическую группу.

5 R^b независимо для каждого случая представляет собой $-OH$, $-SH$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-NR^dR^d$, $-Si(R^a)_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^dR^d$, $-OC(O)NR^dR^d$, $-OC(O)C_{1-10}$ алкил, замещенный одним или двумя NR^dR^d , карбоксил или их комбинация, и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, $-SH$, $-O$ -ацилом или $-C(O)NH_2$.

10 R^c независимо в каждом случае представляет собой C_{1-10} алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e , C_{2-10} алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e , C_{2-10} алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e , C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 R^e , или C_{5-10} ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 R^e .

15 R^d независимо в каждом случае представляет собой H; C_{1-6} алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e или C_{3-9} гетероциклилом; C_{3-6} циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e ; C_{3-6} гетероциклил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e ; C_{5-10} арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^b ; C_{5-10} гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами R^e ; или две группы R^d вместе со связанным с ними азотом обеспечивают C_{3-9} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одной или более R^e , или C_{5-10} гетероарил, который может быть замещен одной или более R^e .

20 R^e независимо в каждом случае представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{5-10} гетероарил или $-OR^a$.

25 И R^f независимо в каждом случае представляет собой $-алкилфосфат$, R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе с атомом углерода, связанным с ними, образуют C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-6} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одной или более R^e , или C_{3-10} гетероциклическую группу, которая может быть замещена одной или более R^e или ацилом.

В некоторых вариантах осуществления n равен 0. В других вариантах осуществления n равно 1, и в таком варианте осуществления R^4 может представлять собой C_{1-6} алкил, такой как метил.

30 В определенных вариантах осуществления формулы I кольцо В представляет собой пиридинил или пирозолил; L представляет собой гетероатом или C_{1-10} алкил; Z представляет собой гетероарил; каждый R^1 представляет собой гетероциклил или C_{1-10} алифатическую группу; R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил; m равен 1; и n равен 0.

35 В любых вариантах осуществления Z может представлять собой 5-членный или 6-членный гетероарил, такой как 5-членный или 6-членный азотсодержащий гетероарил, например пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, пиазолил, имидазолил, пирролил или триазолил. В некоторых таких вариантах осуществления Z представляет собой 6-членный гетероарил, такой как 6-членный азотсодержащий гетероарил, и может представлять собой пиридинил, пиримидинил или пиридазинил.

40 В любых вариантах осуществления Z может быть незамещенным или Z может быть замещен, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления Z замещен галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или OH, и в конкретных вариантах осуществления Z не замещен или замещен OH, CH_3 , F или CF_3 .

В любых вариантах осуществления кольцо В может представлять собой 5-членное гетероарильное кольцо с по меньшей мере одним атомом азота в кольце, таким как один, два или три, предпочтительно один

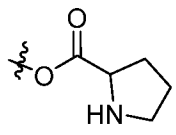
или два, более предпочтительно два атома азота в кольце, а остальные атомы в кольце представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления фрагмент $-N(R^3)C(O)-$ присоединен к кольцу В по атому азота в кольце В.

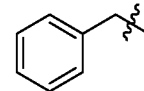
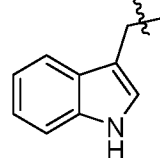
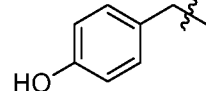
В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой пиразолил, а фрагмент $-N(R^3)C(O)-$ присоединен к кольцу В по атому азота в кольце В.

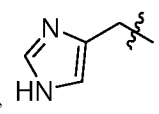
В некоторых вариантах осуществления X представляет собой О. И в некоторых других вариантах осуществления X представляет собой CH_2 .

В любых вариантах осуществления каждый R^1 независимо может представлять собой гетероцикл, незамещенную C_{1-10} алифатическую группу или C_{1-10} алифатическую группу, замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из $-OH$, галогена, карбоксила, сложного эфира карбоновой кислоты, гетероцикла, амина, алкокси, фосфата, циклоалкила, алкенила, $-OC(O)NH(C_{1-4}$ алкил)-амино, $-OC(O)R^8$ или $-OC(O)(CHR^9)_2CO_2H$. Фрагмент $-OC(O)-R^8$ является производным аминокислоты, где фрагмент $-OC(O)-$ в $-OC(O)-R^8$ соответствует кислотному фрагменту аминокислоты, а R^8 содержит $-N(R^{10})_2$ или азотсодержащий неароматический гетероцикл, где R^{10} представляет собой H или сложный эфир карбоновой кислоты. И каждый R^9 независимо представляет собой H или $-O$ -ацил.

Что касается фрагмента $-OC(O)-R^8$, азотсодержащий неароматический гетероцикл может представлять собой 5- или 6-членный ненасыщенный азотсодержащий гетероцикл, например пирролидинил. Аминокислота может представлять собой любую аминокислоту, такую как природная аминокислота, и может представлять собой аминокислоту, выбранную из глицина, валина, аланина, лейцина, изолейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, тирозина, серина, треонина, аспарагина, глутамина, аргинина, гистидина, лизина, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина или пролина. Специалисту в данной области техники будет ясно, что, когда аминокислота содержит один или более хиральных центров, рассматриваются все энантиомеры, диастереомеры и/или их смеси. Например, аминокислота может представлять собой L-аминокислоту, D-аминокислоту или их смесь. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой L-аминокислоту. И в определенных вариантах осуществления

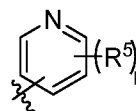
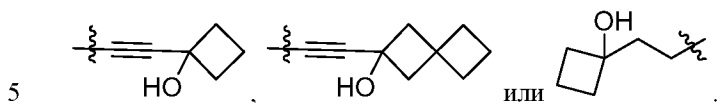
$-OC(O)-R^8$ представляет собой $-OC(O)CH(NH_2)R^{11}$,  или $-OC(O)-(CH_2)_{1-2}C(NH_2)CO_2H$, где R^{11} представляет собой боковую цепь аминокислоты, и/или может представлять собой H, $-CH_3$, изопропил, $-$

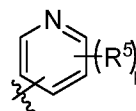
$CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)Et$, $-CH_2CH_2SCH_3$, , , , $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$,

$-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(O)(NH)NH_2$, , $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CO_2H$ или $CH_2CH_2CO_2H$.

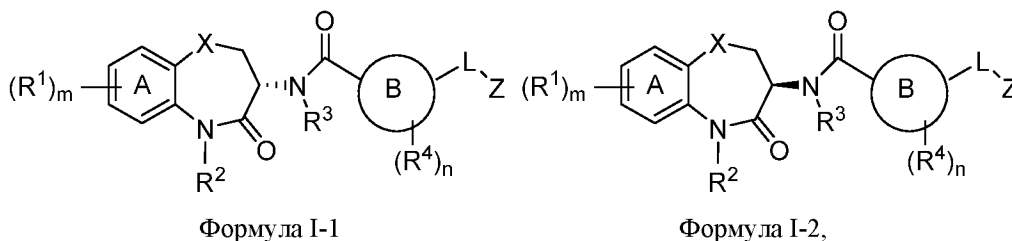
Также в отношении R^1 по меньшей мере один R^1 может представлять собой 8–12-членный спирогетероцикл, C_{1-10} алкил или C_{2-10} алкин. C_{1-10} алкил или C_{2-10} алкин могут быть линейными, разветвленными и/или циклическими и иметь один или два заместителя. Один заместитель может

представлять собой OH. В некоторых вариантах осуществления один заместитель представляет собой оксетанил, азетидинил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, amino или фосфат, и/или в некоторых вариантах осуществления один заместитель представляет собой -OC(O)-R⁸. C₁₋₁₀ алкил или C₂₋₁₀ алкин могут содержать линейную и/или разветвленную часть и циклическую часть, например как в



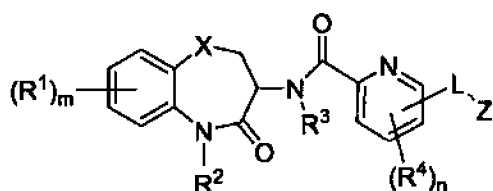
В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой , где каждый R⁵, если он присутствует, независимо представляет собой R^e, и p равен 0, 1, 2, 3 или 4, обычно 0, 1 или 2, более типично 0 или 1, и в некоторых вариантах осуществления p равен 0, а в других определенных вариантах осуществления p равен 1. В любых вариантах осуществления каждый R⁵ независимо может представлять собой OH, галоген, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил, такой как OH, CF₃, метил или фтор. В некоторых вариантах осуществления p равно 1, но в других вариантах осуществления p равно 0. И в некоторых вариантах осуществления группа -L-Z представляет собой (6-фторпиридин-2-ил)метил, (6-метилпиридин-2-ил)метил, (2-метилпиридин-5-ил)окси, (2-фторпиридин-5-ил)окси, пиридин-2-илметил, (6-трифторметилпиридин-2-ил)метил, (6-гидроксипиридин-2-ил)метил, пиридин-3-илметил, пиридазин-3-илметил, (2-метилпиридин-5-ил)метил, (2-фторпиридин-5-ил)метил, (2-фторпиридин-3-ил)метил, (2,6-дифторпиридин-3-ил)метил, пиримидин-2-илметил или пиридин-4-илметил.

В некоторых вариантах осуществления формулы I соединение может иметь структуру согласно формулам I-1 или I-2:

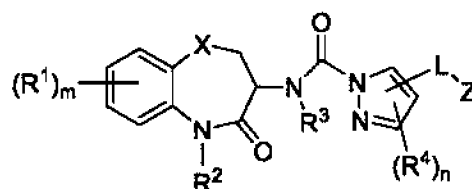


или их фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер.

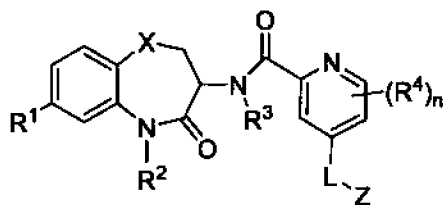
В некоторых вариантах осуществления соединение может иметь структуру согласно одной или более из следующих формул



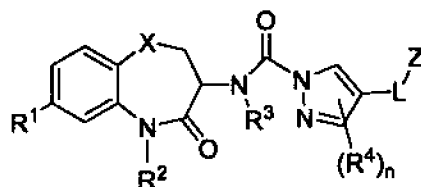
Формула I-3



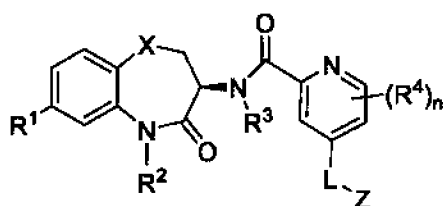
Формула I-4



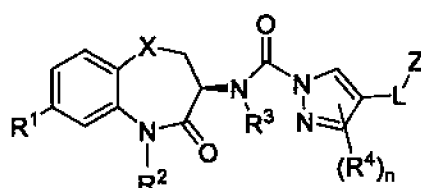
Формула I-5



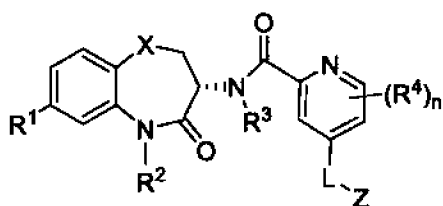
Формула I-6



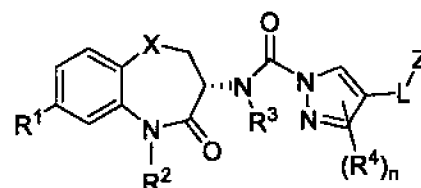
Формула I-7



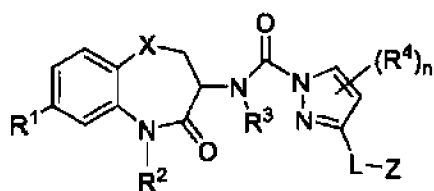
Формула I-8



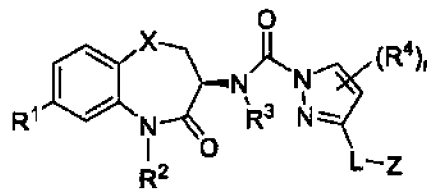
Формула I-9



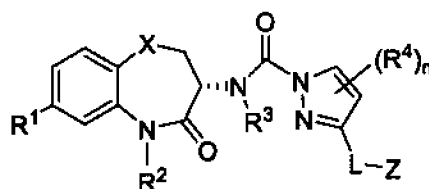
Формула I-10



Формула I-11



Формула I-12



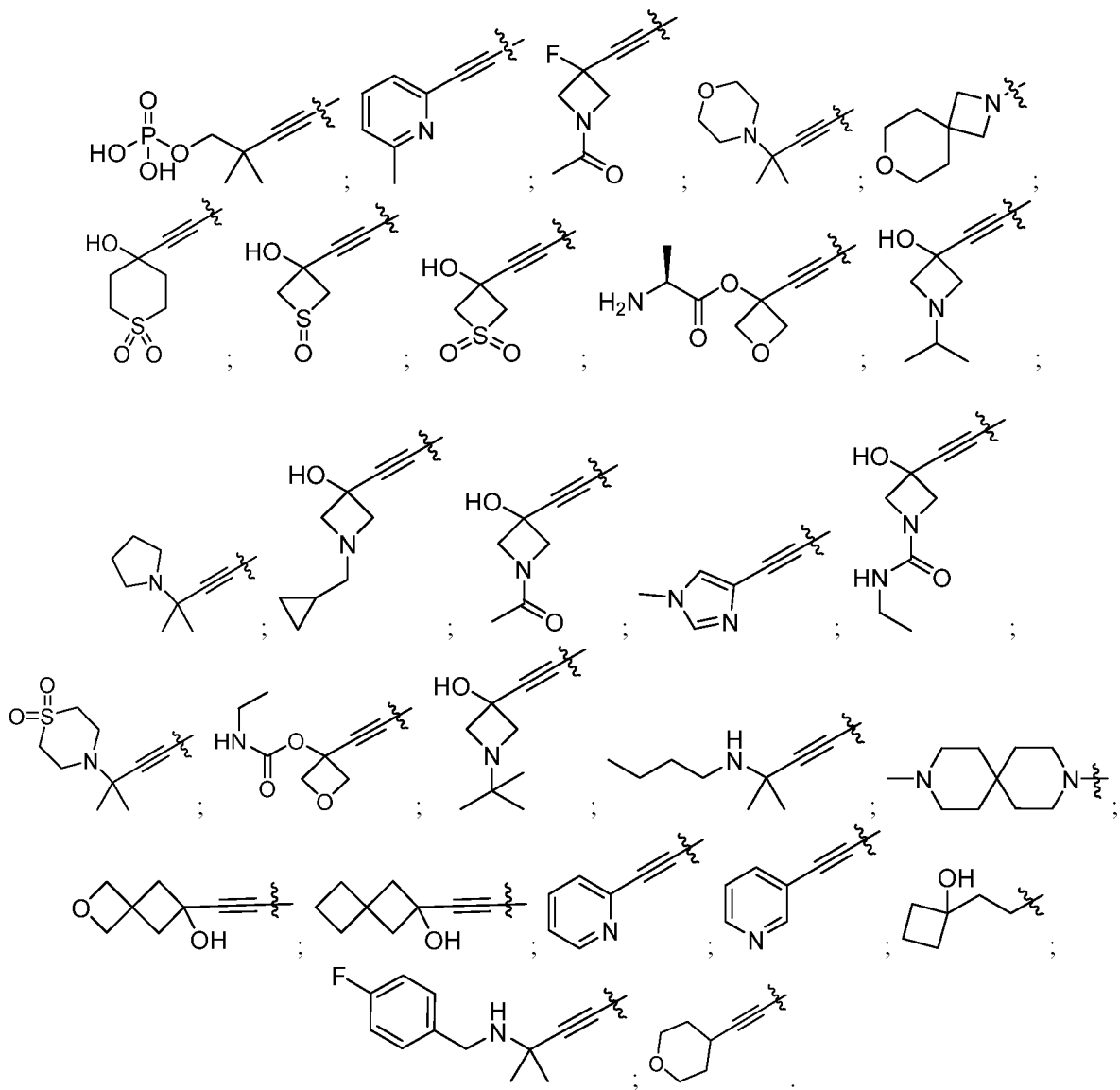
Формула I-13

или

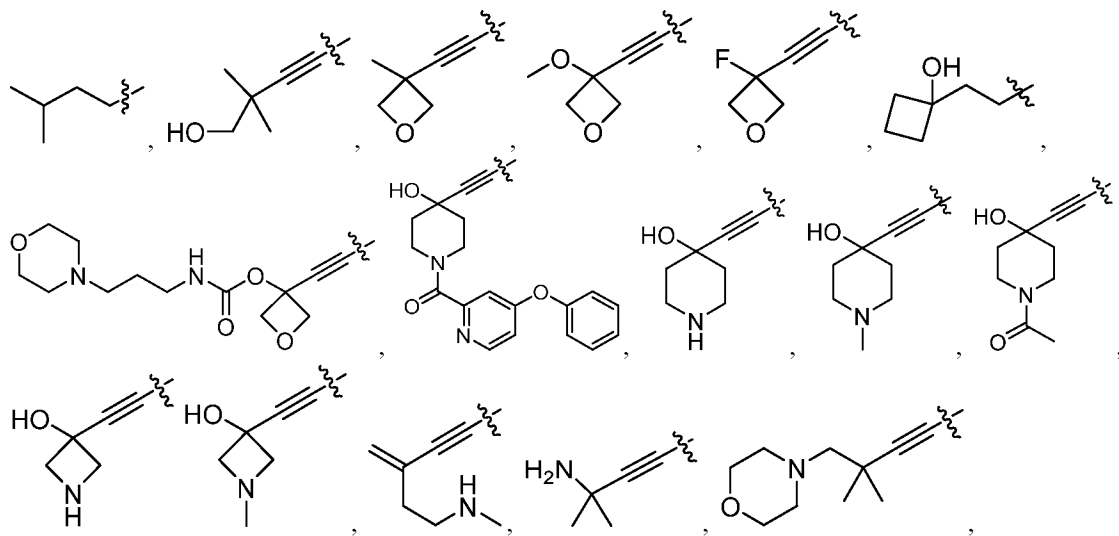
или представлять собой ее фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер.

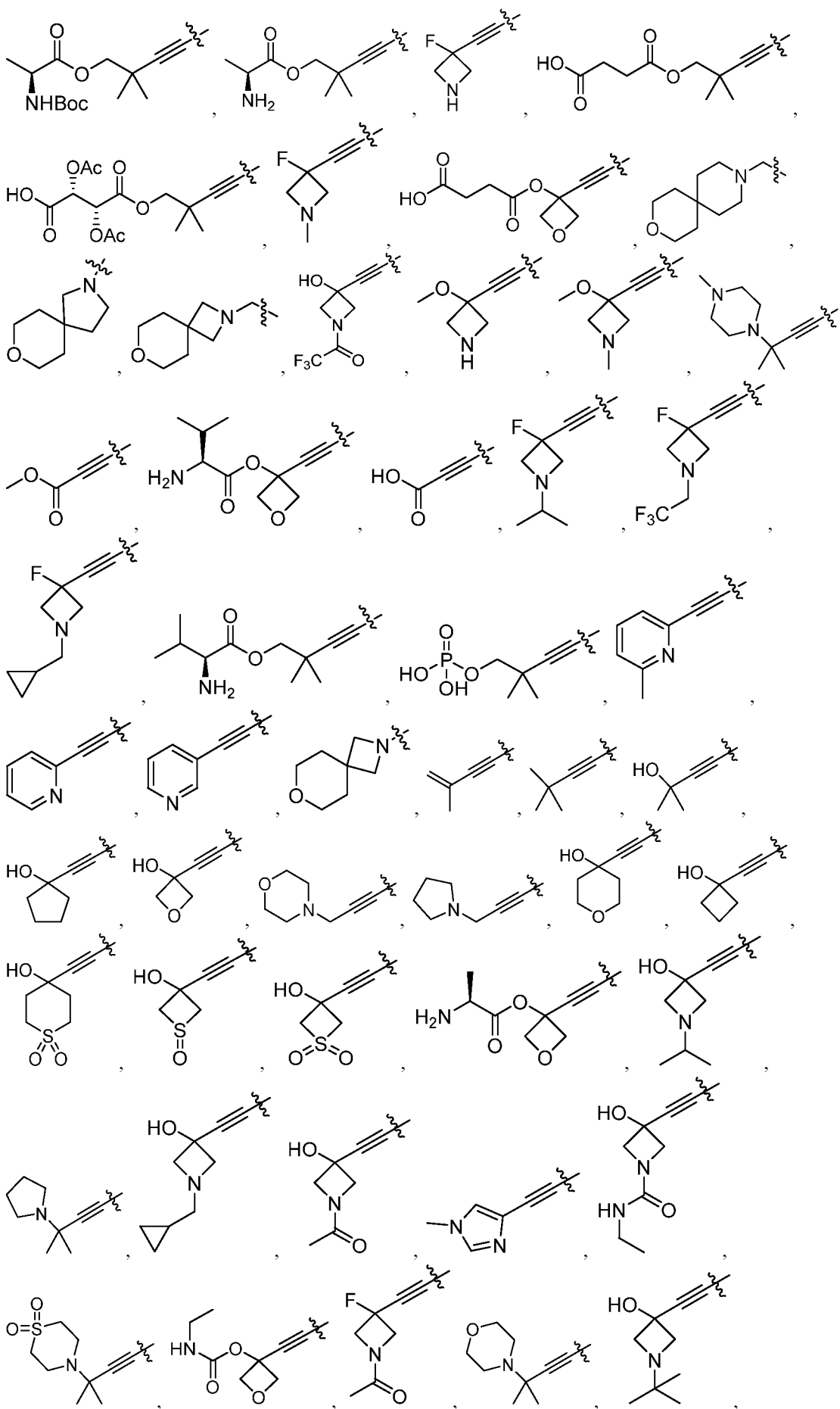
Что касается формул с I-1 по I-13, кольцо B, L, X, Z, R¹, R², R³, R⁴, m и n, если они присутствуют, являются такими, как определено в настоящем документе для формулы I.

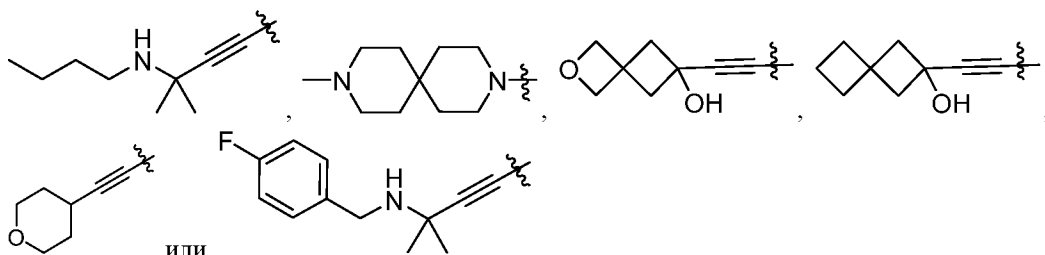
В определенных вариантах осуществления описанных формул Z представляет собой пятичленный гетероарил, например Z представляет собой триазол, пиразол, оксазол или фуран, каждый из которых



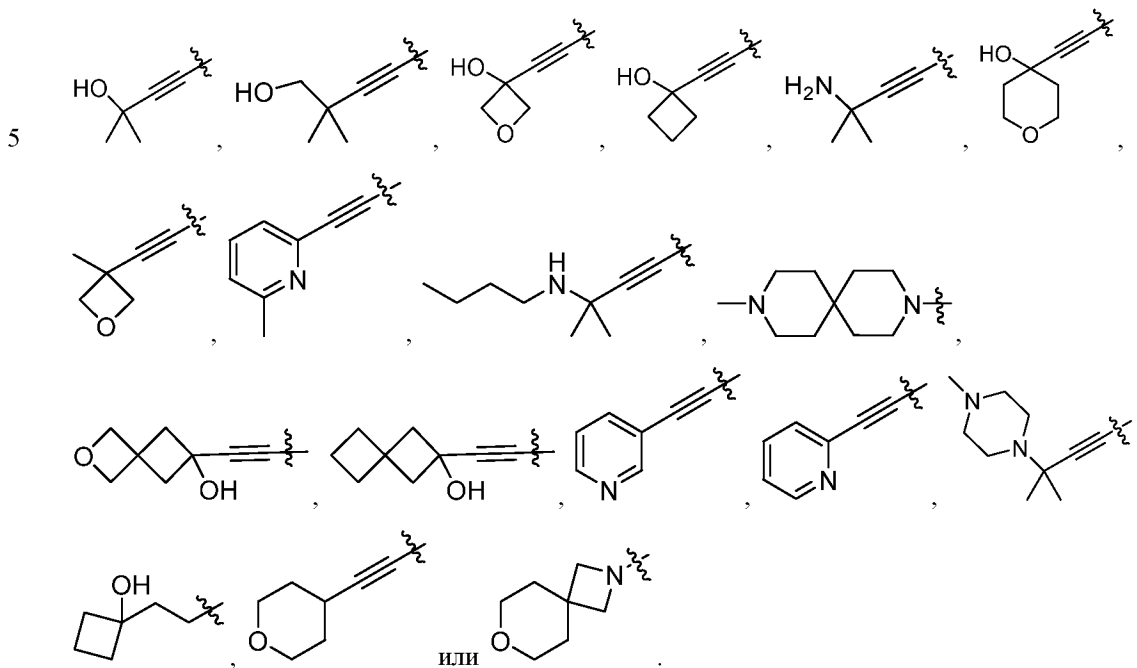
И в отдельных вариантах осуществления формулы I и/или формул с I-1 по I-13, R¹ может быть выбран из любого из следующих:



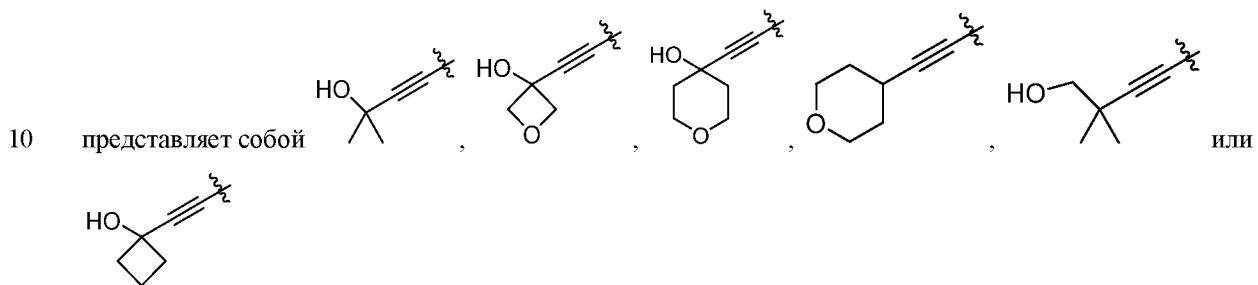




В конкретных вариантах осуществления формулы I и/или формул с I-1 по I-13 R¹ представляет собой



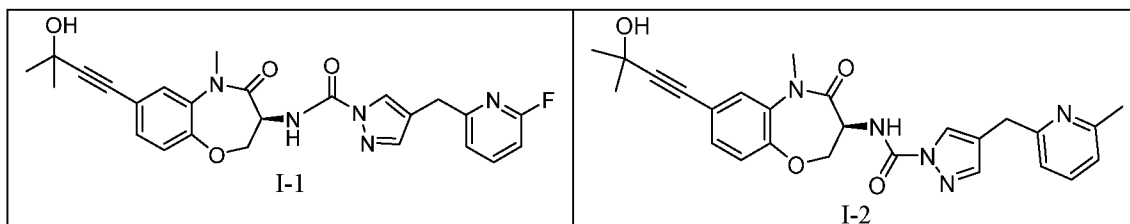
И в других конкретных вариантах осуществления формулы I и/или формул с I-1 по I-13 R¹

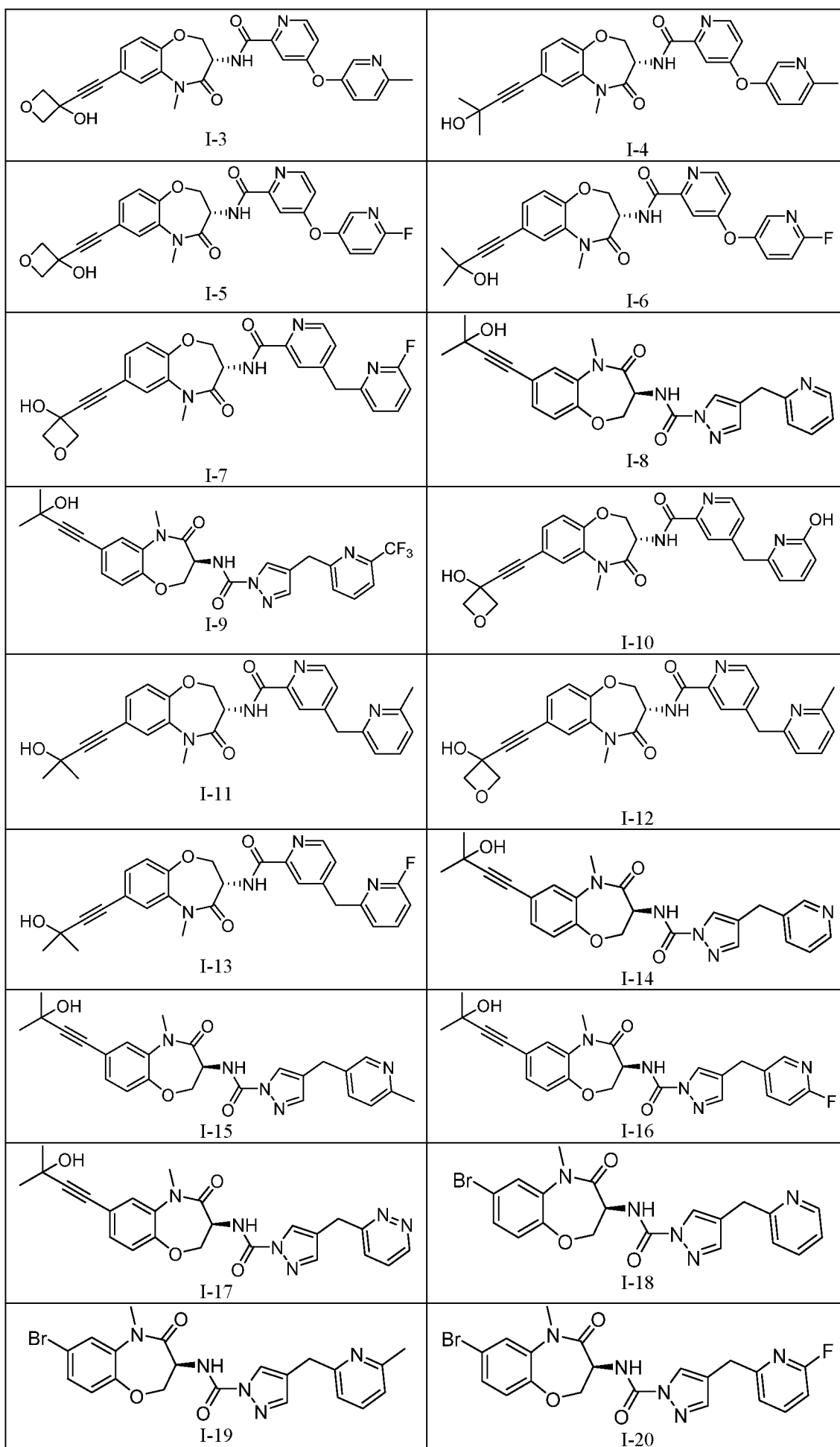


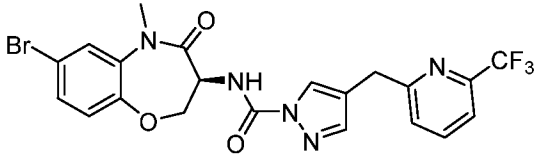
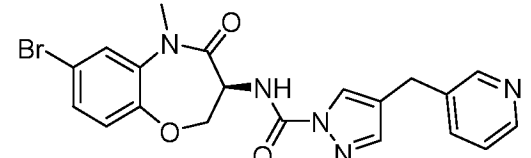
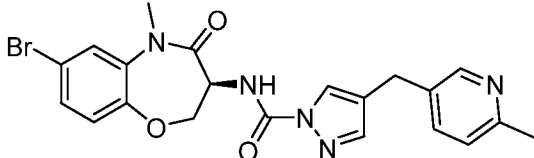
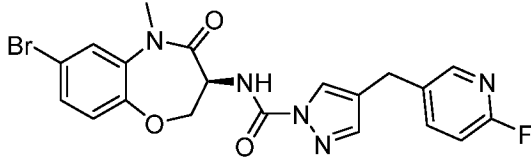
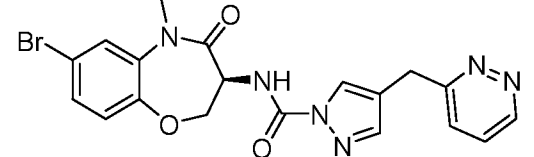
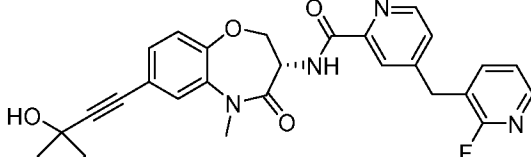
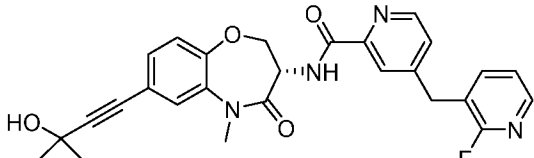
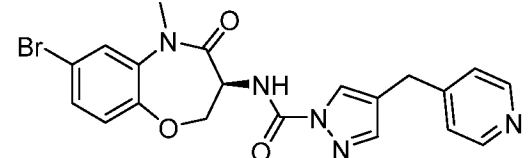
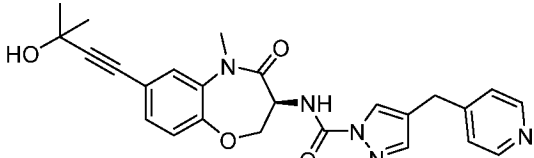
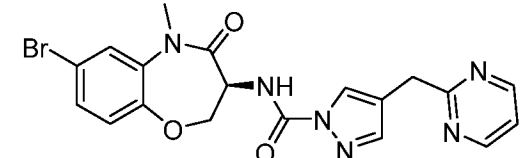
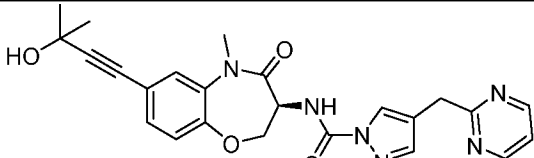
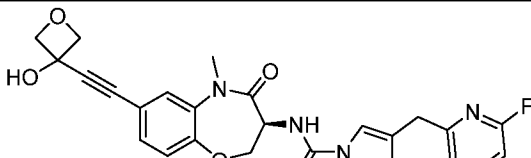
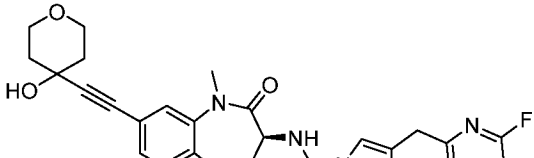
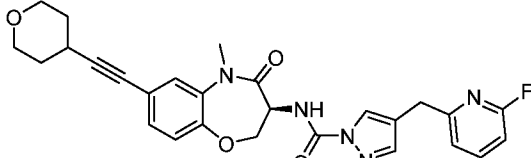
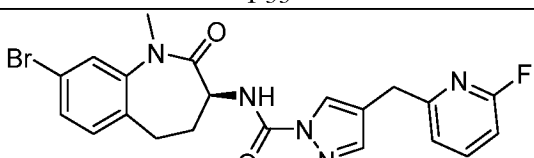
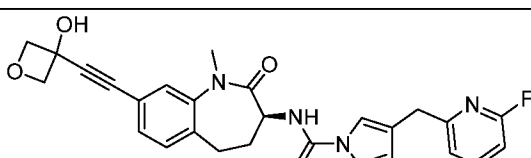
В других вариантах осуществления формулы I и/или формул I-1-I-13 R¹ представляет собой галоген, такой как Br.

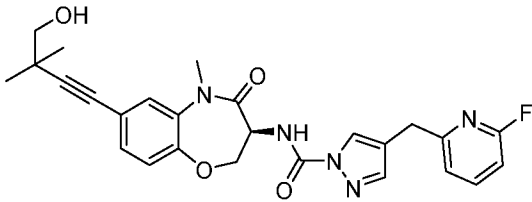
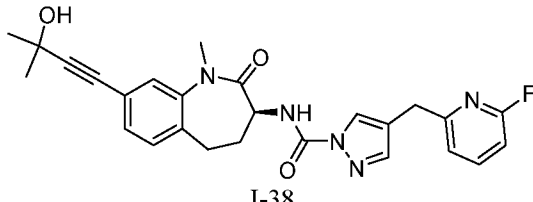
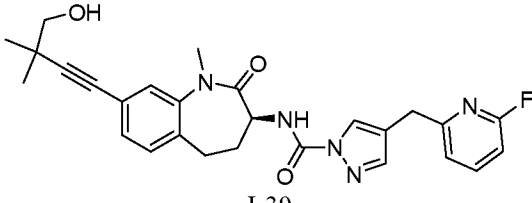
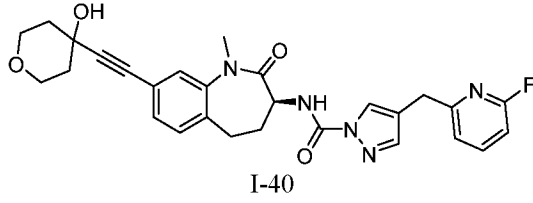
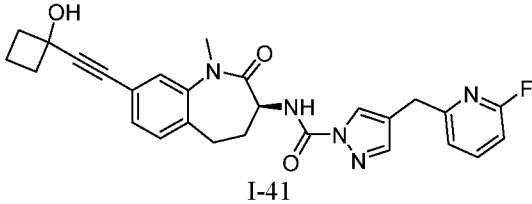
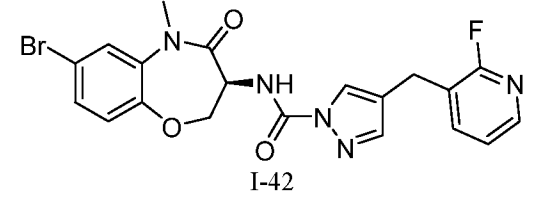
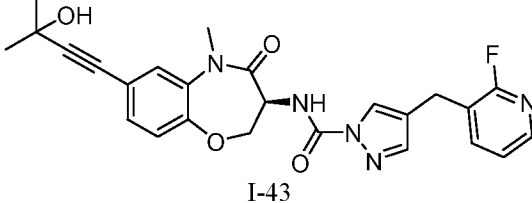
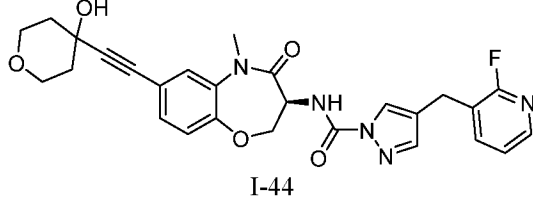
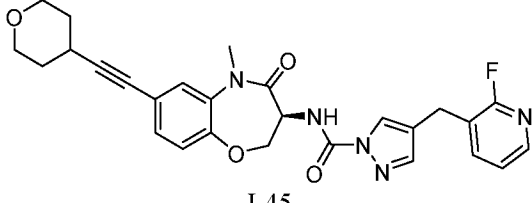
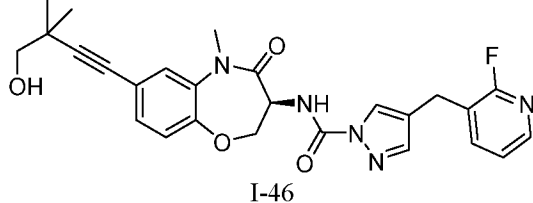
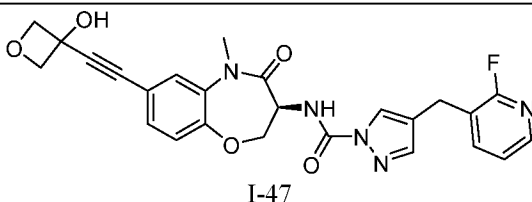
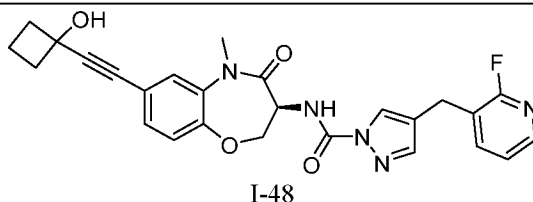
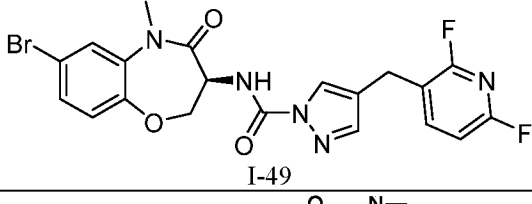
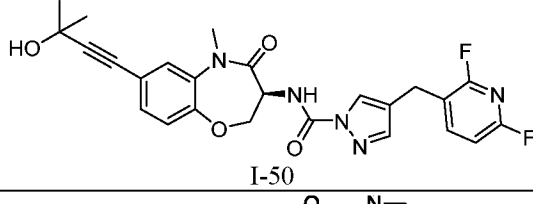
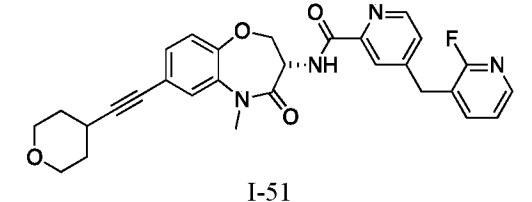
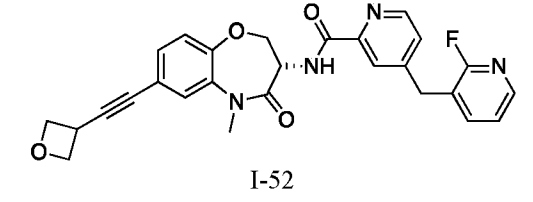
15

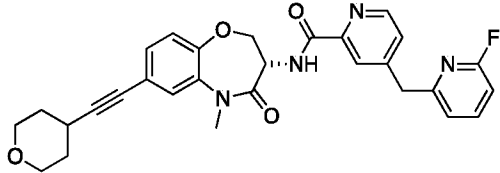
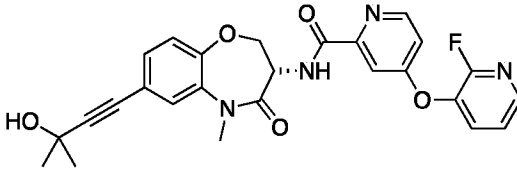
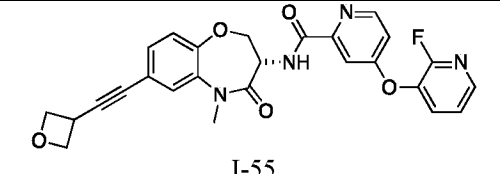
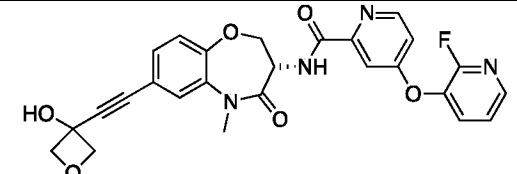
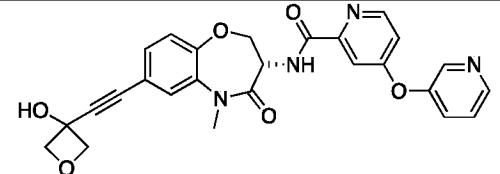
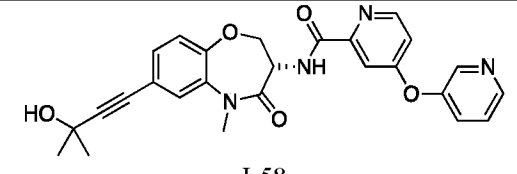
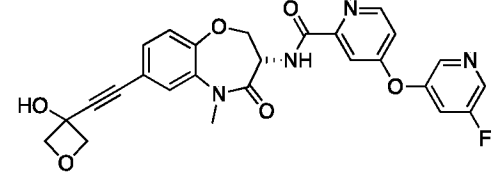
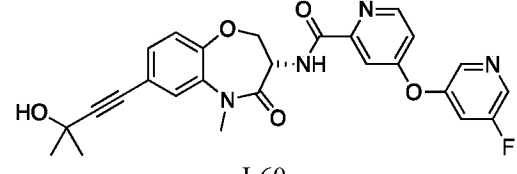
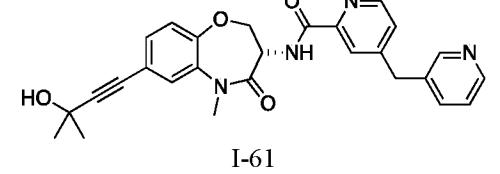
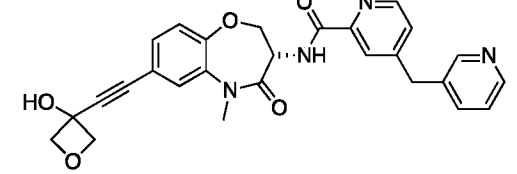
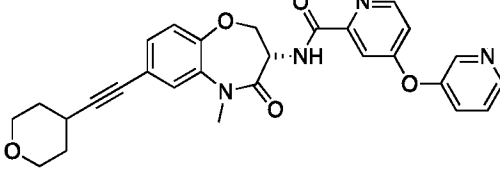
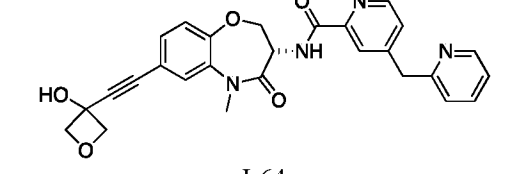
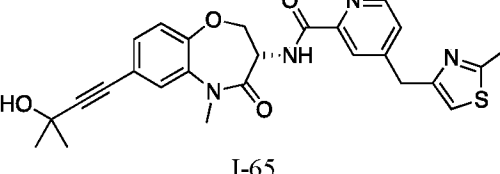
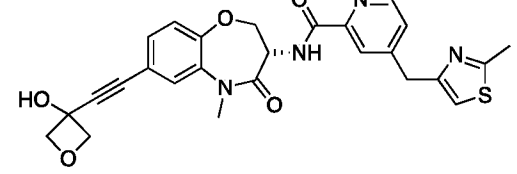
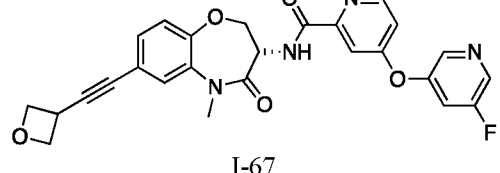
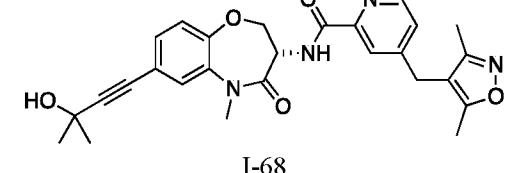
Некоторые раскрытые примеры соединений в рамках одной или более формул I и от I-1 до I-13 включают:

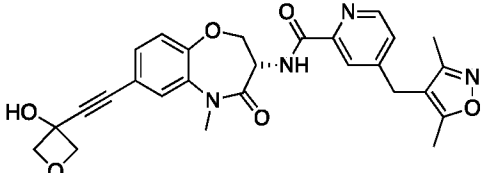
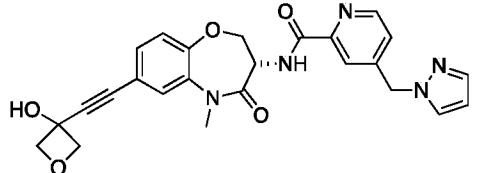
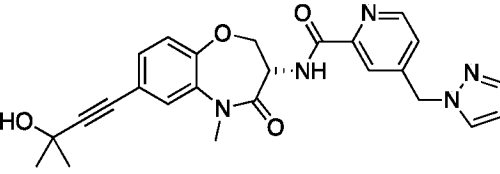
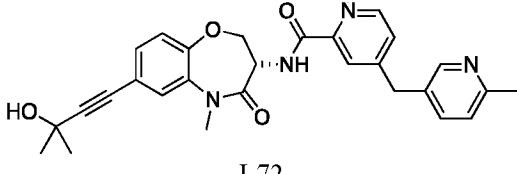
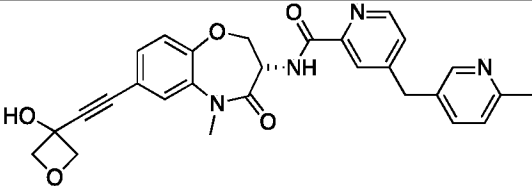
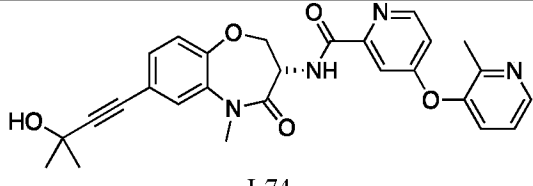
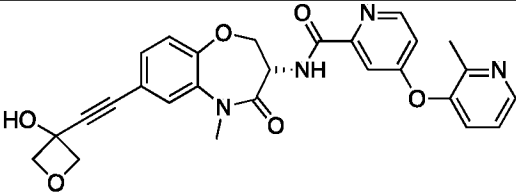
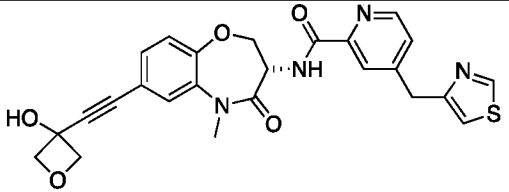
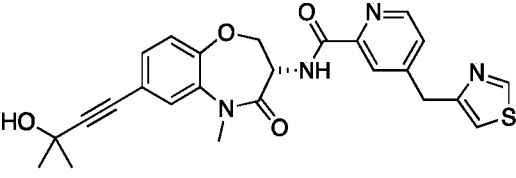
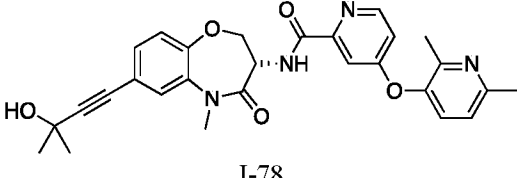
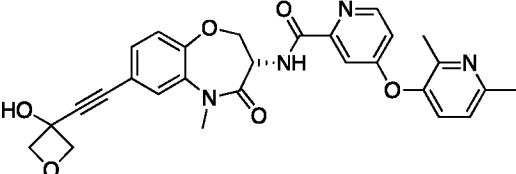
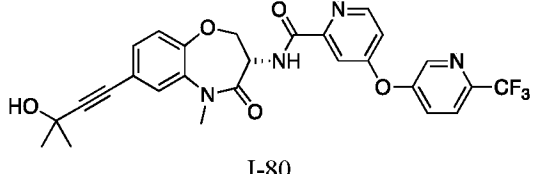
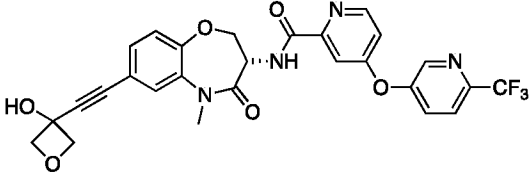
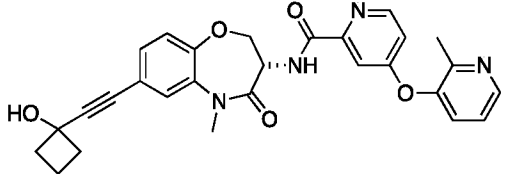


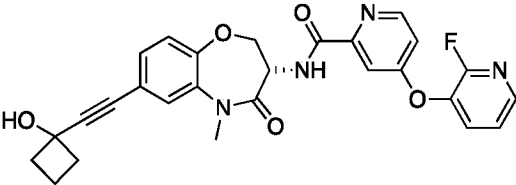
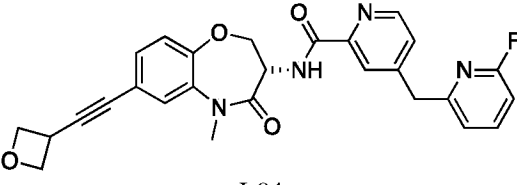
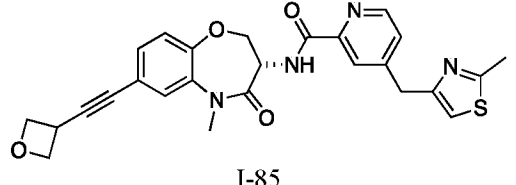
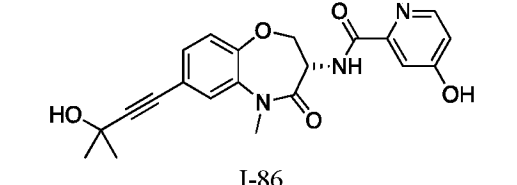
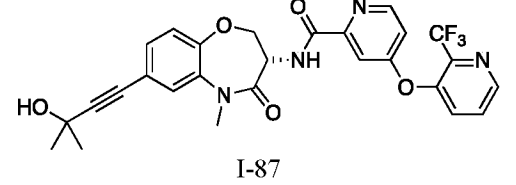
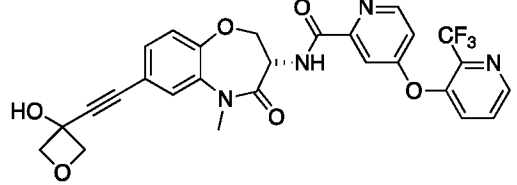
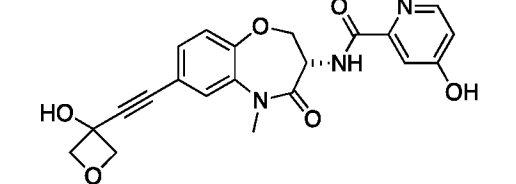
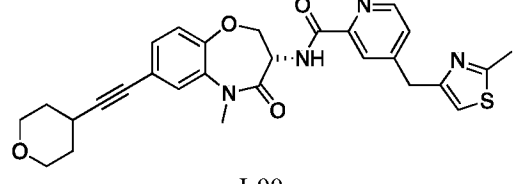
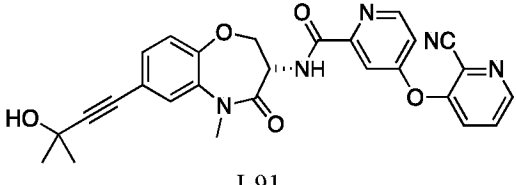
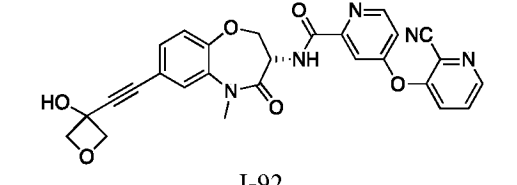
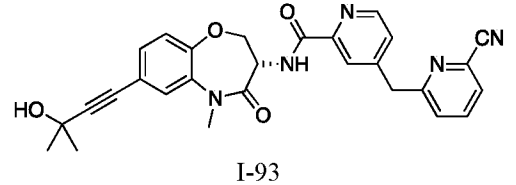
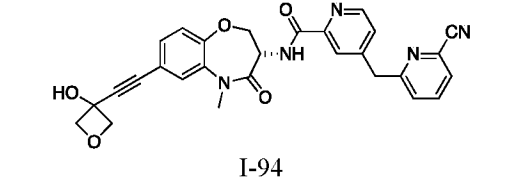
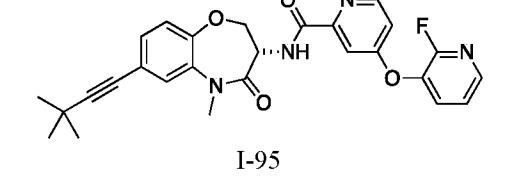
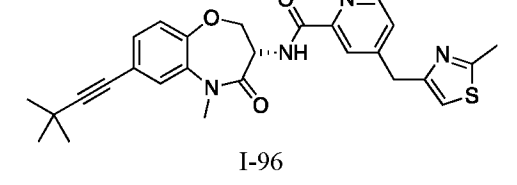
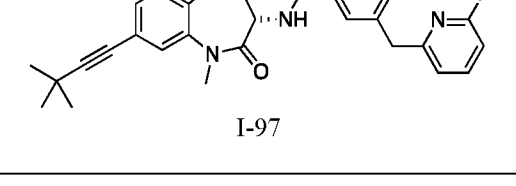
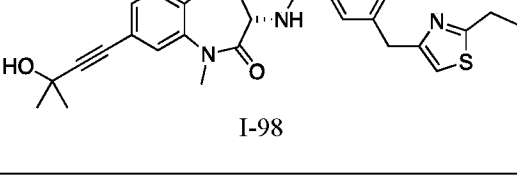


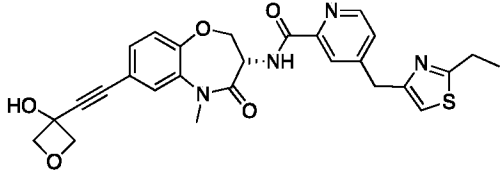
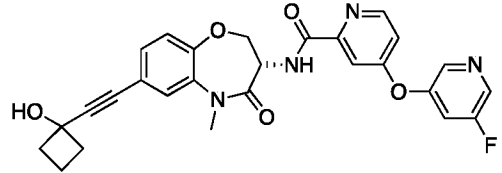
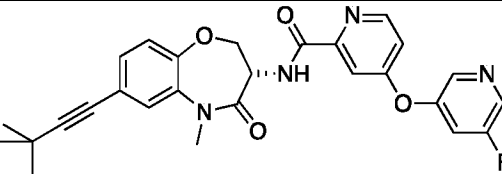
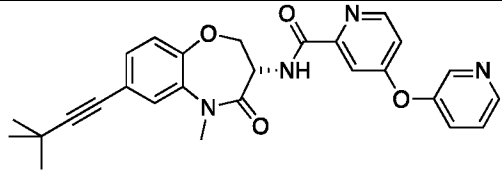
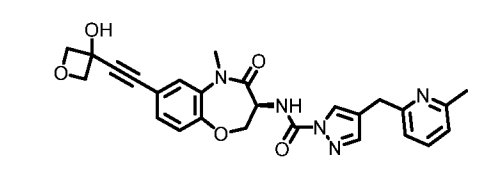
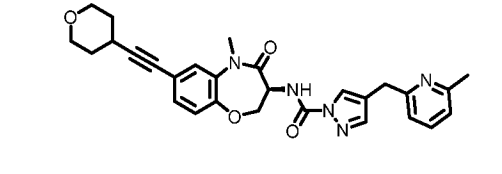
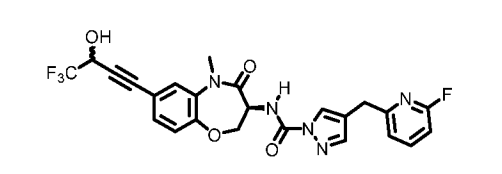
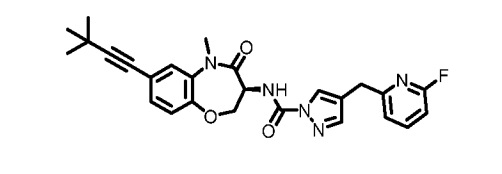
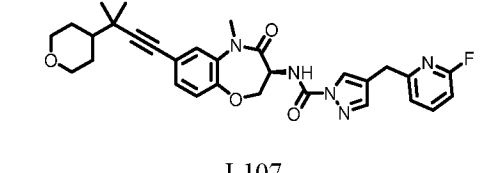
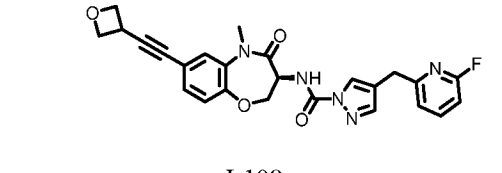
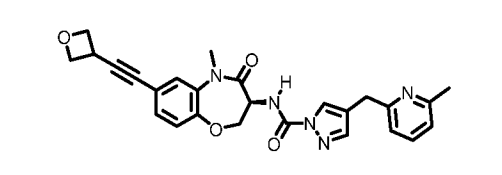
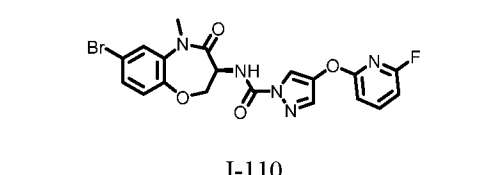
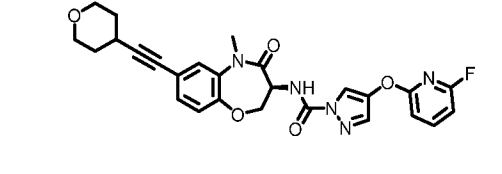
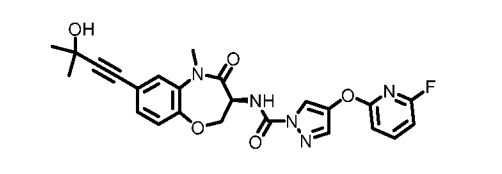
 I-21	 I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-28
 I-29	 I-30
 I-31	 I-32
 I-33	 I-34
 I-35	 I-36

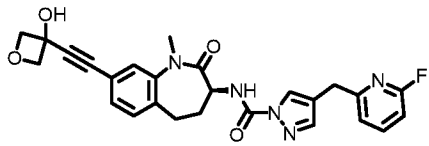
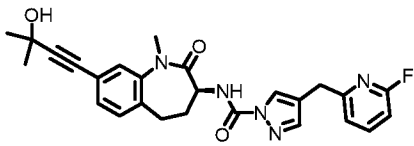
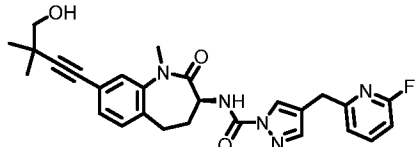
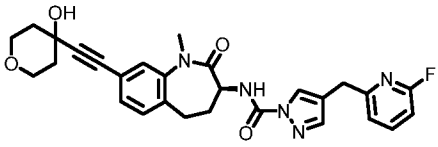
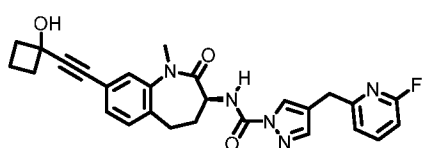
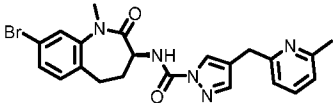
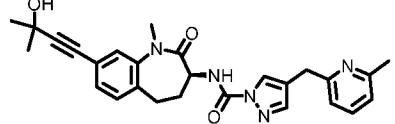
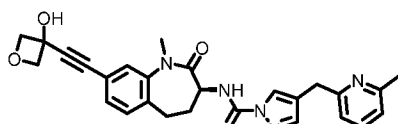
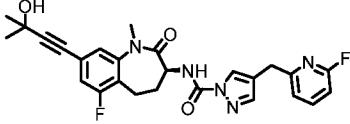
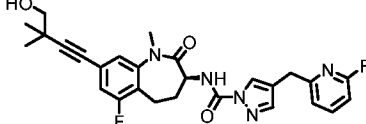
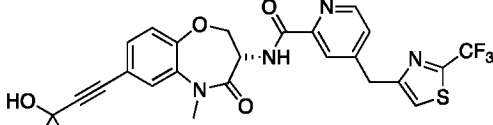
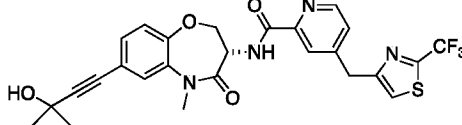
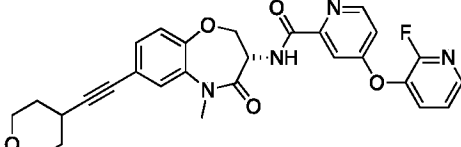
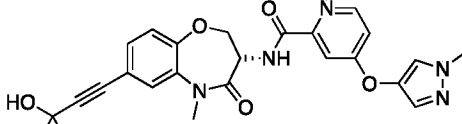
 I-37	 I-38
 I-39	 I-40
 I-41	 I-42
 I-43	 I-44
 I-45	 I-46
 I-47	 I-48
 I-49	 I-50
 I-51	 I-52

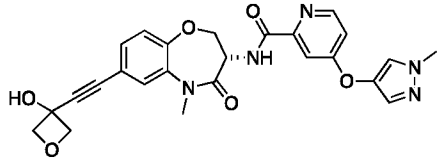
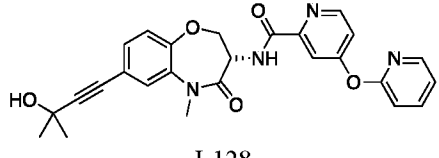
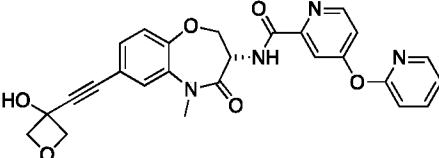
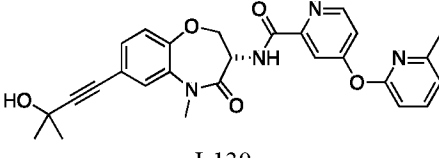
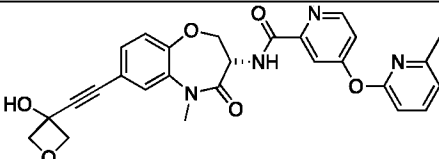
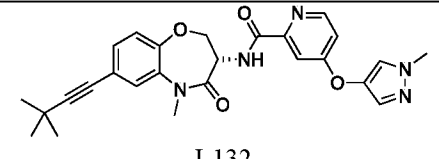
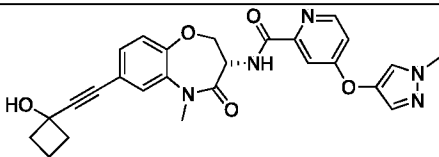
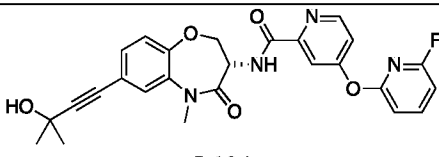
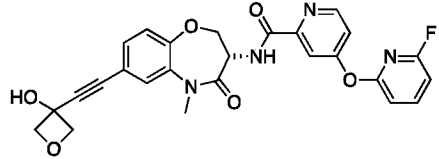
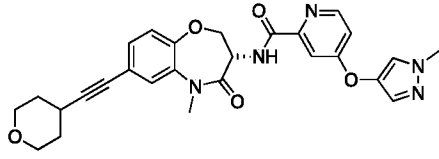
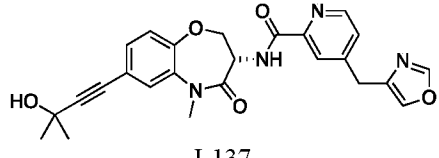
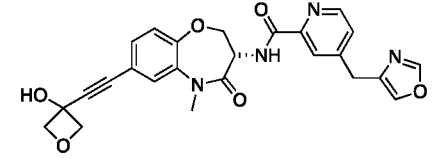
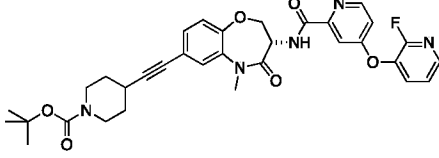
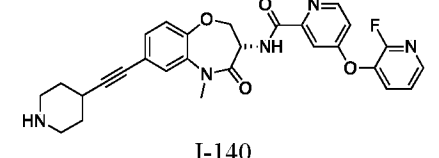
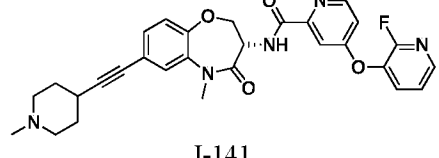
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56
 I-57	 I-58
 I-59	 I-60
 I-61	 I-62
 I-63	 I-64
 I-65	 I-66
 I-67	 I-68

 I-69	 I-70
 I-71	 I-72
 I-73	 I-74
 I-75	 I-76
 I-77	 I-78
 I-79	 I-80
 I-81	 I-82

 I-83	 I-84
 I-85	 I-86
 I-87	 I-88
 I-89	 I-90
 I-91	 I-92
 I-93	 I-94
 I-95	 I-96
 I-97	 I-98

 I-99	 I-100
 I-101	 I-102
 I-103	 I-104
 I-105	 I-106
 I-107	 I-108
 I-109	 I-110
 I-111	 I-112

 I-113	 I-114
 I-115	 I-116
 I-117	 I-118
 I-119	 I-120
 I-121	 I-122
 I-123	 I-124
 I-125	 I-126

 I-127	 I-128
 I-129	 I-130
 I-131	 I-132
 I-133	 I-134
 I-135	 I-136
 I-137	 I-138
 I-139	 I-140
 I-141	

Примеры соединений, охватываемые одной или более формулами I и от I-1 до I-13, включают:

I-1: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-2: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид:

5 I-3: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-4: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

10 I-5: (S)-4-(((6-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-6: (S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-7: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

15 I-8: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-9: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-10: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(((6-гидроксипиридин-2-ил)метил)пиколинамид;

I-11: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;

25 I-12: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;

I-13: (S)-4-(((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пикוליнамид;

I-14: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)-1Н-пирозол-1-карбоксамид:

30 I-15: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-16: (S)-4-(((6-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид:

I-17: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-
35 тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридазин-3-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-18: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-19: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

40 I-20: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид:

I-21: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифтомметил)пиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-22: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

5 I-23: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-24: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

10 I-25: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридазин-3-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-26: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-27: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

15 I-28: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-29: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-30: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-31: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-32: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

25 I-33: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((4-гидрокси-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-34: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

30 I-35: (S)-N-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-36: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-37: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

35 I-38: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-39: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

40 I-40: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((4-гидрокси-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-41: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[b]азепин-3-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-42: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид;

I-43: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид:

5 I-44: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-45: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

10 I-46: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-47: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]||1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-48: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид:

15 I-49: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2,6-дифторпиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид:

I-50: (S)-4-((2,6-дифторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-51: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-52: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид:

I-53: (S)-4-(((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

25 I-54: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*] [1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-55: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*] [1,4]оксазепин-3-ил)пикוליнамид;

I-56: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид:

I-57: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]1,4[оксазепин-3-ил]-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

I-58: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]1,4[оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

35 I-59: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-60: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

40 I-61: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)пикוליнамид;

I-62: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]1,4[оксазепин-3-ил]-4-(пиридин-3-илметил)пиколинамид;

- I-63: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;
- I-64: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиколинамид;
- 5 I-65: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;
- I-66: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;
- I-67: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- 10 I-68: (S)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-69: (S)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- 15 I-70: (S)-4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-71: (S)-4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-72: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиколинамид;
- 20 I-73: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиколинамид;
- I-74: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- 25 I-75: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- I-76: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(тиазол-4-илметил)пиколинамид;
- I-77: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(тиазол-4-илметил)пиколинамид;
- 30 I-78: (S)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-79: (S)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- 35 I-80: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- I-81: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- I-82: (S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- 40 I-83: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-84: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-85: (S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

5 I-86: (S)-4-гидрокси-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-87: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

10 I-88: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-89: (S)-4-гидрокси-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-90: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

15 I-91: (S)-4-((2-цианопиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-92: (S)-4-((2-цианопиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

20 I-93: (S)-4-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-94: (S)-4-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-95: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

25 I-96: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

I-97: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;

30 I-98: (S)-4-((2-этилтиазол-4-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-99: (S)-4-((2-этилтиазол-4-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-100: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

35 I-101: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-102: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

40 I-103: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-104: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-105: (±)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-((3*S*)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксипут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-106: (*S*)-*N*-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

5 I-107: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(5-метил-7-(3-метил-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-108: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

10 I-109: (*S*)-*N*-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-110: (*S*)-*N*-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-111: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-*N*-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

15 I-112: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-113: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-114: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-115: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-116: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(8-((4-гидрокси-тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

25 I-117: (*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-118: (*S*)-*N*-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

30 I-119: (*S*)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-120: (*S*)-*N*-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-121: (*S*)-*N*-(6-фтор-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

35 I-122: (*S*)-*N*-(6-фтор-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид;

I-123: (*S*)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

40 I-124: (*S*)-*N*-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

I-125: (*S*)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-*N*-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-126: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

I-127: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

5 I-128: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пиколинамид;

I-129: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пиколинамид;

10 I-130: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиколинамид;

I-131: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиколинамид;

I-132: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

15 I-133: (S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

I-134: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

20 I-135: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-136: (S)-4-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-137: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(оксазол-4-илметил)пиколинамид;

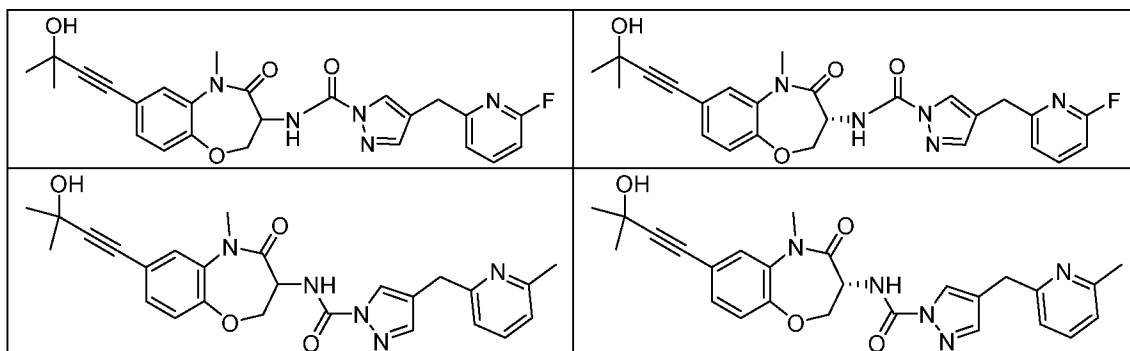
25 I-138: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(оксазол-4-илметил)пиколинамид;

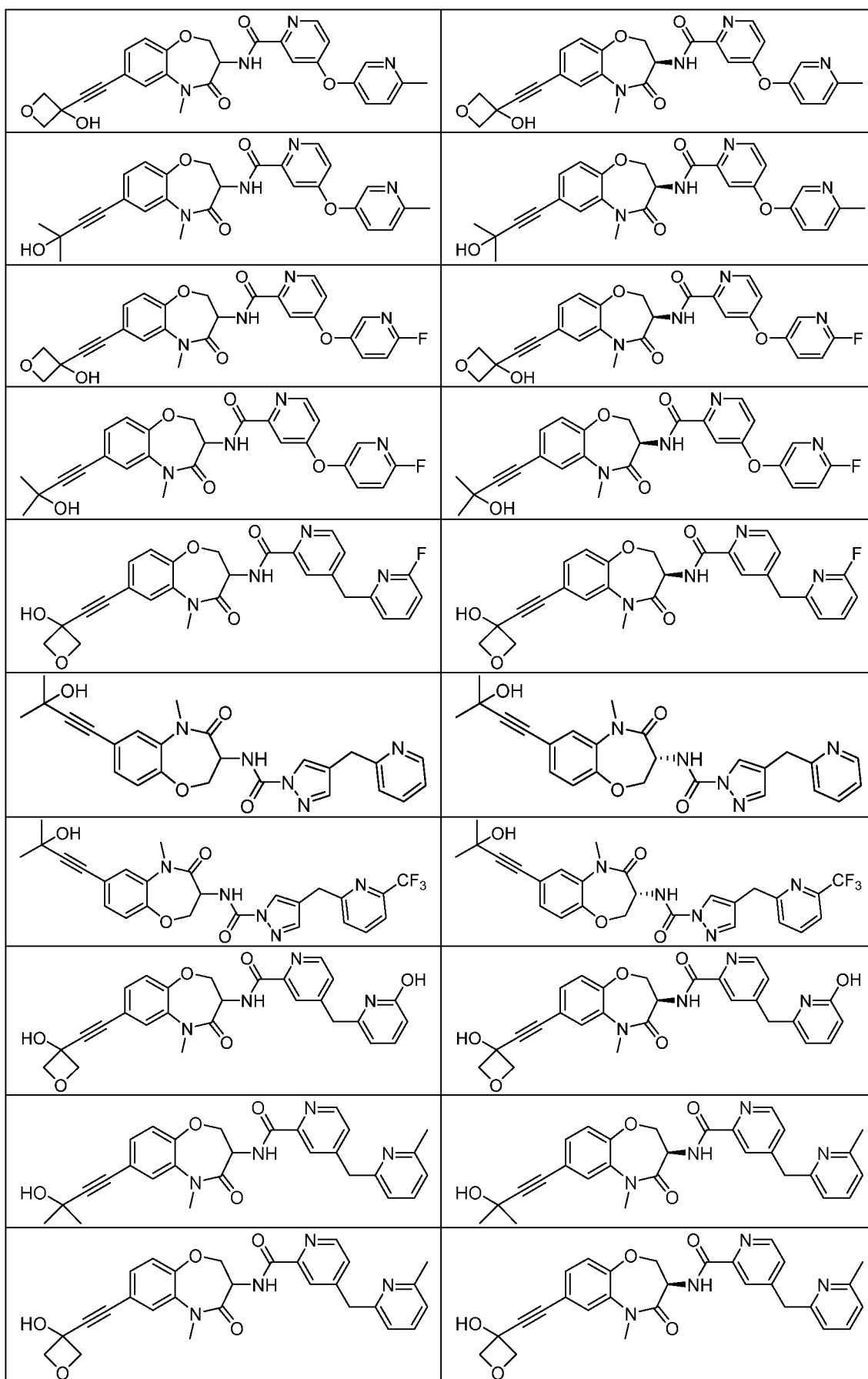
I-139: *трет*-бутил (S)-4-((3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)пиперидин-1-карбоксилат;

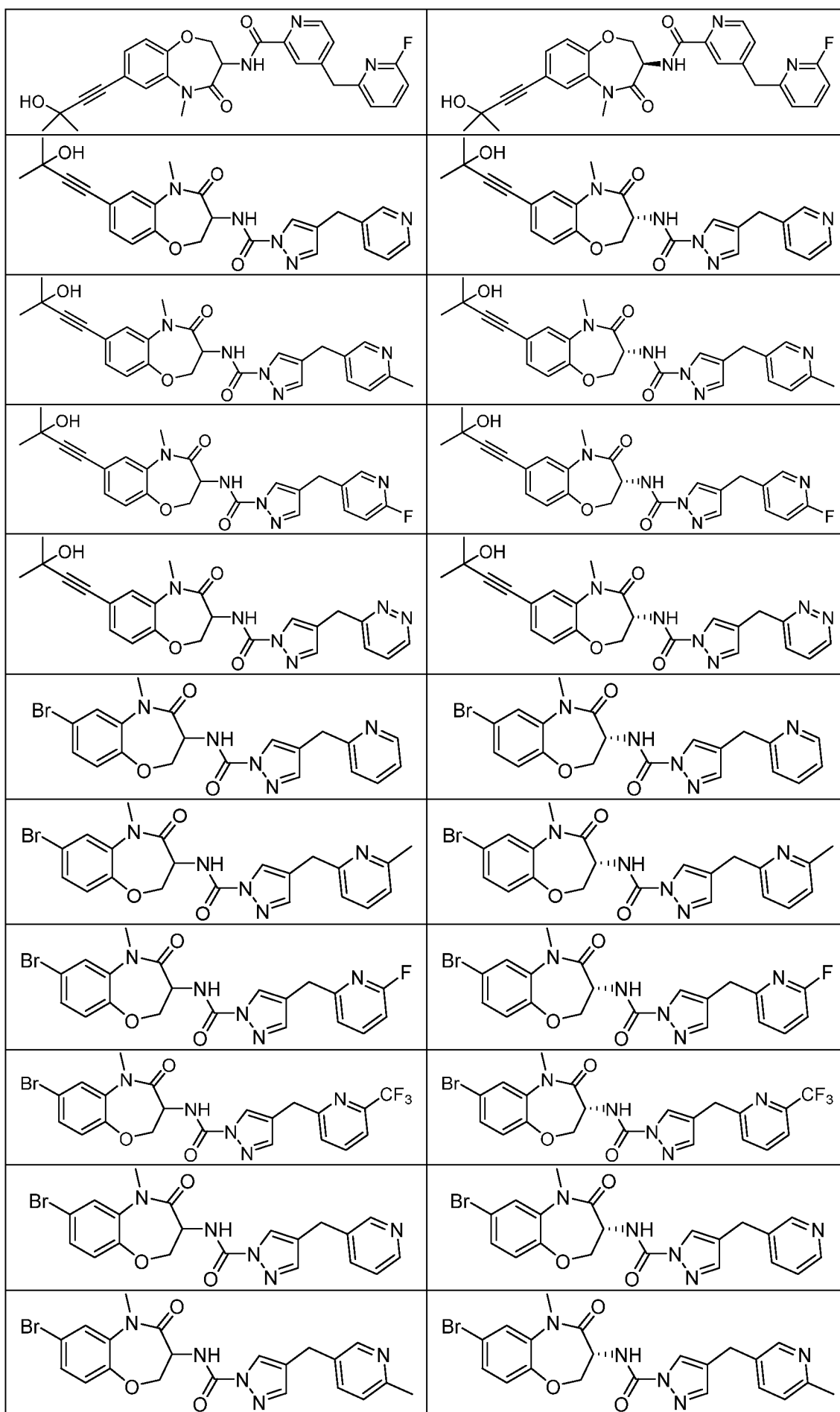
30 I-140: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-((1-метилпиперидин-4-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

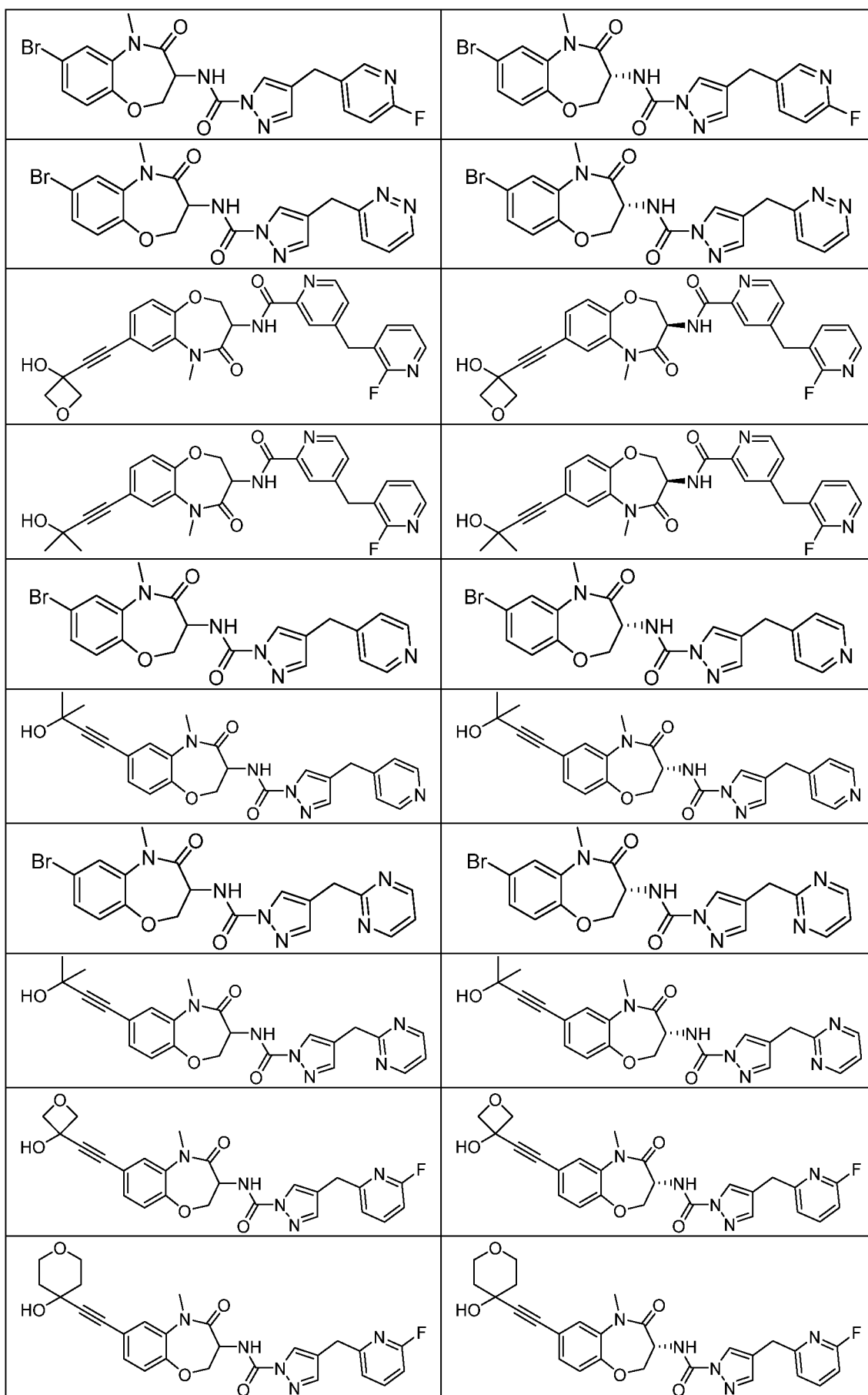
I-141: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиперидин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид.

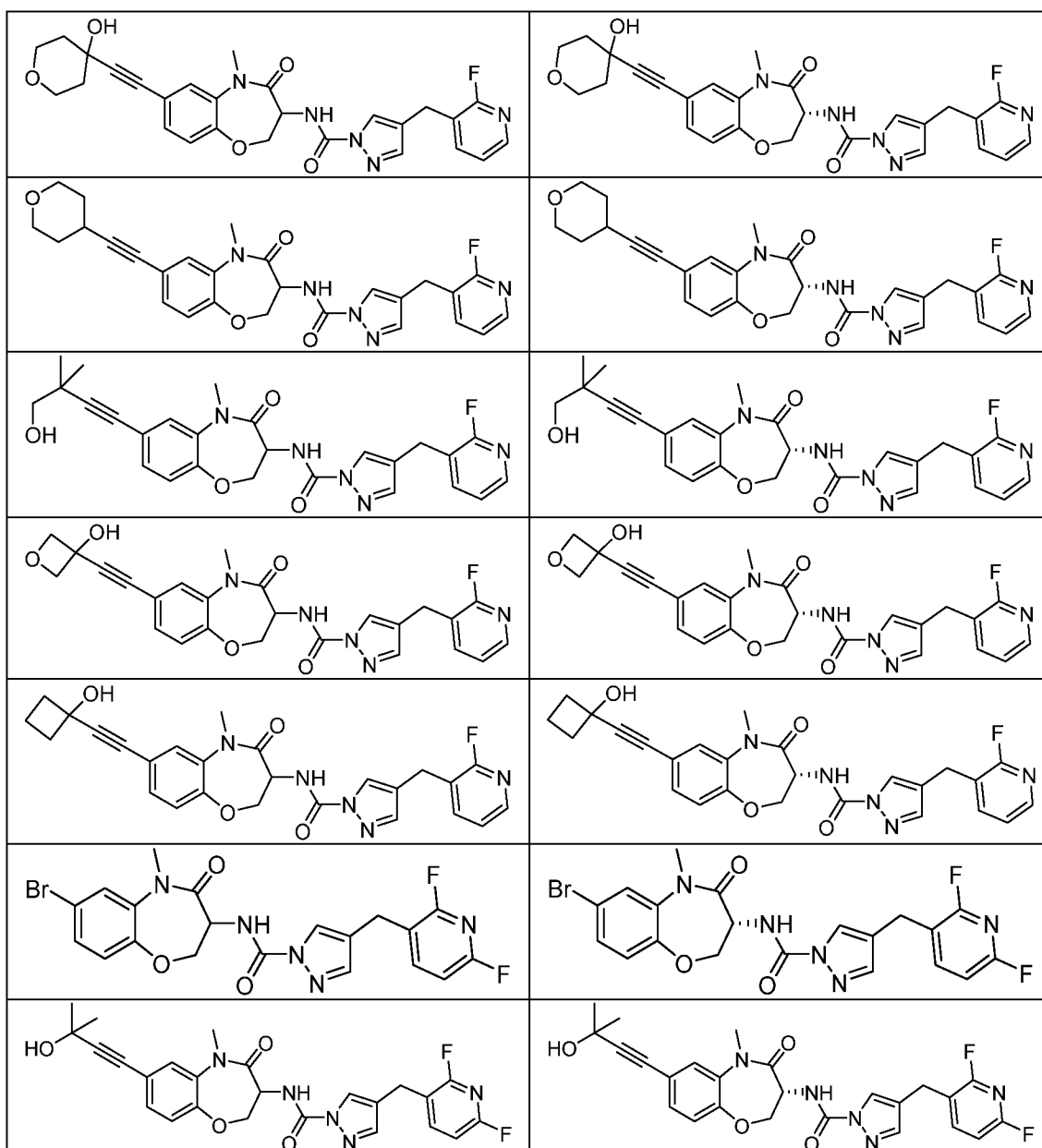
Дополнительные примеры соединений в рамках одной или более формул I и от I-1 до I-13 включают:



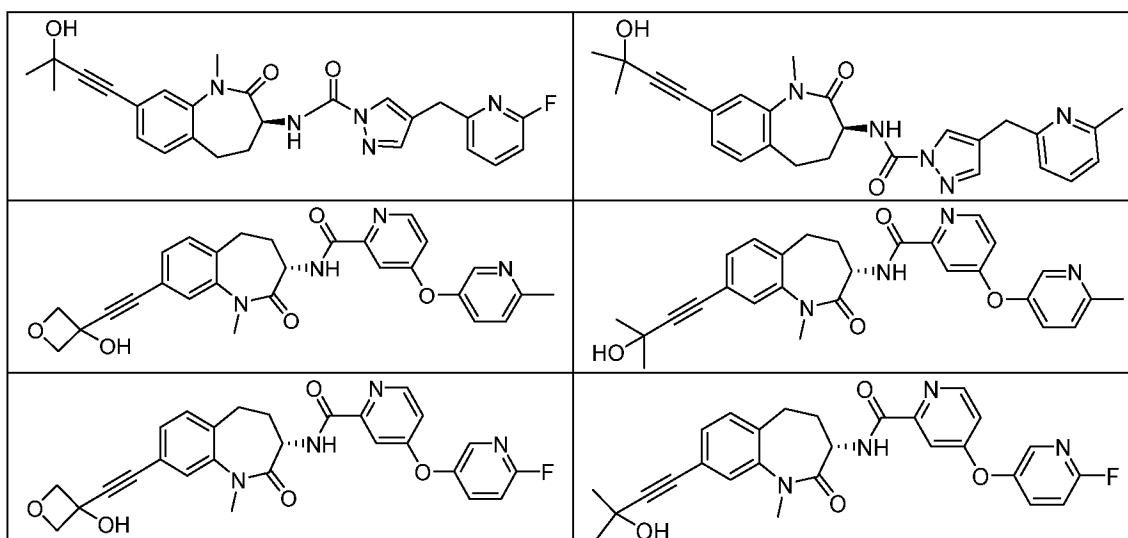


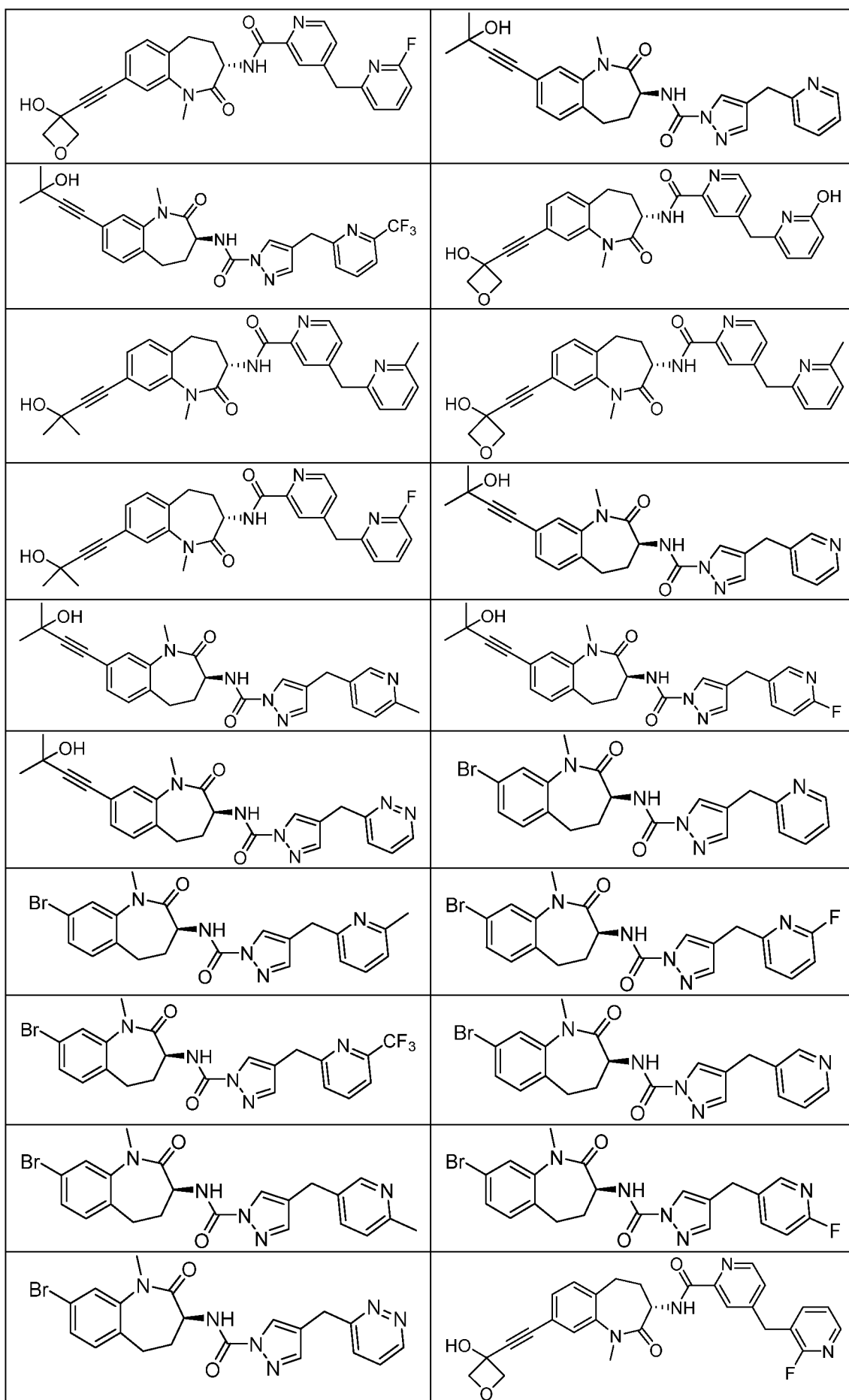




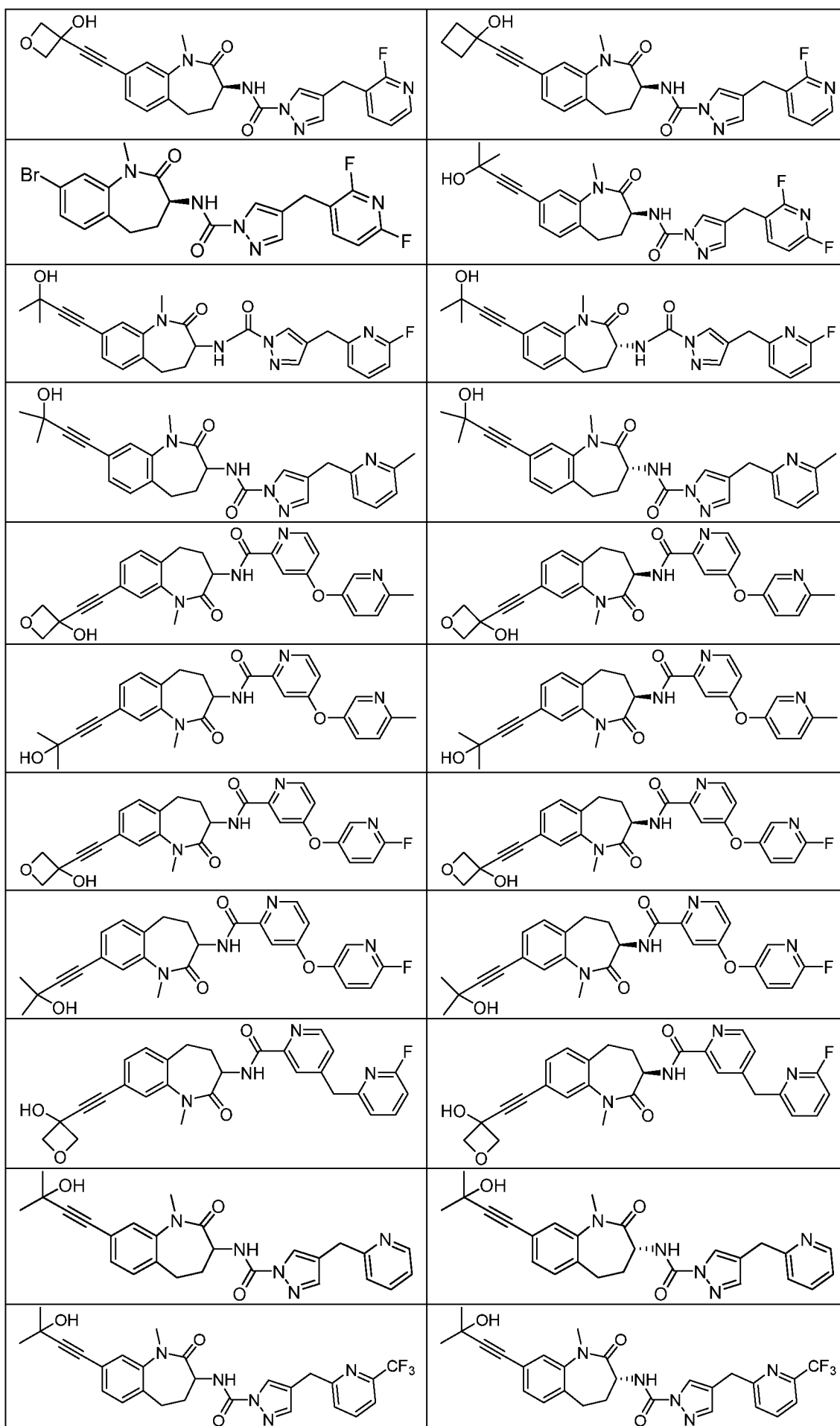


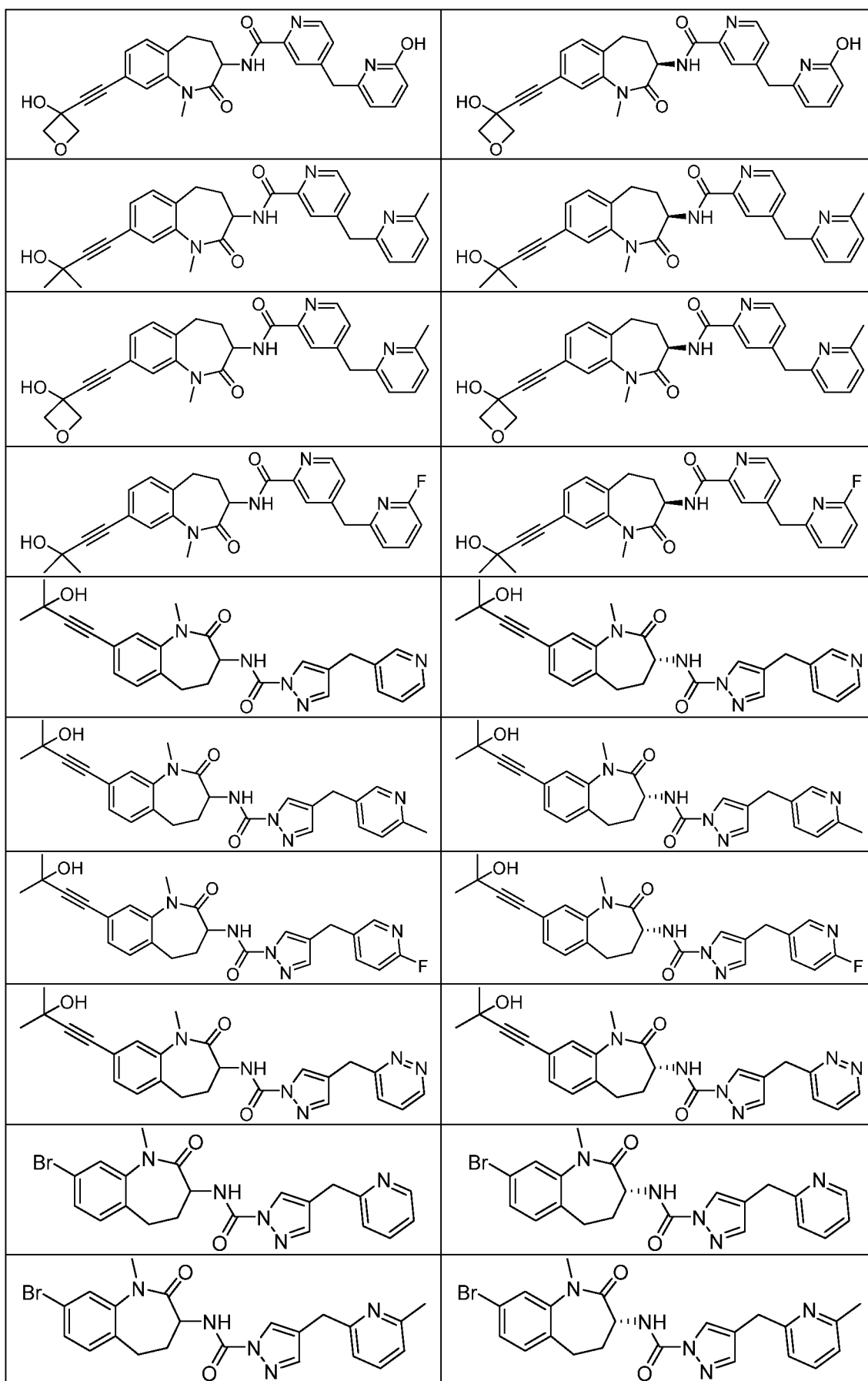
Другие примеры соединений в рамках одной или более формул I и от I-1 до I-13 включают:

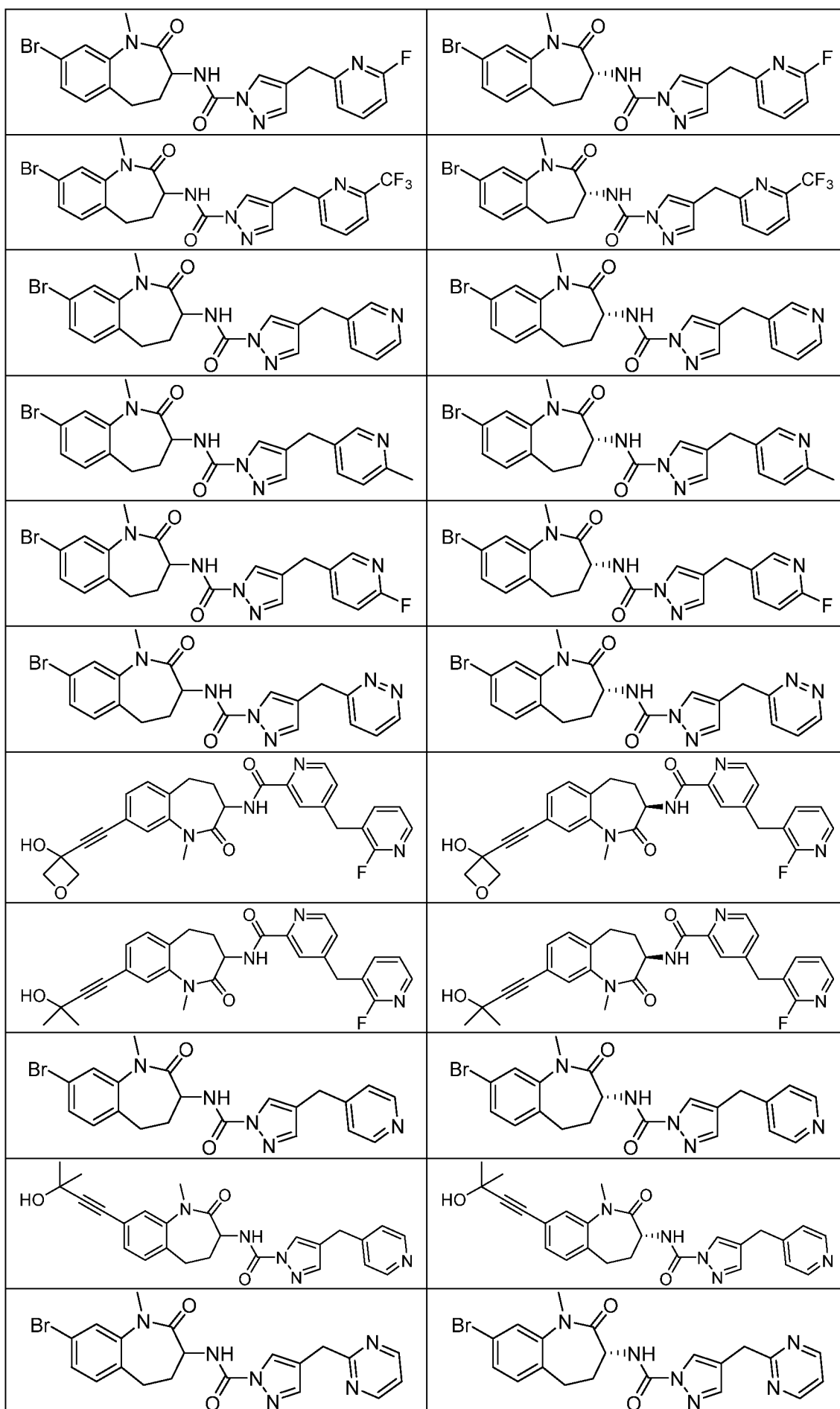


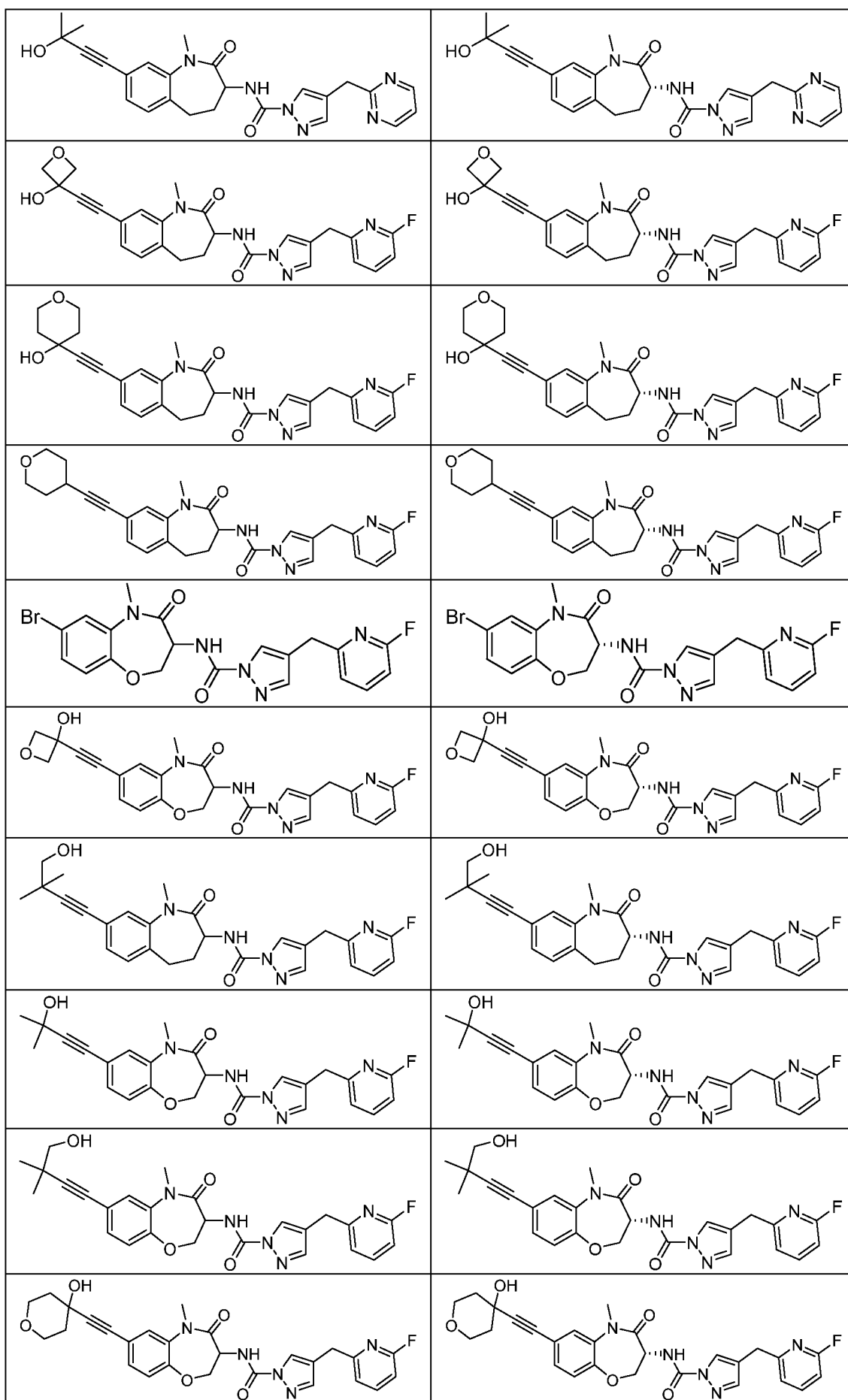


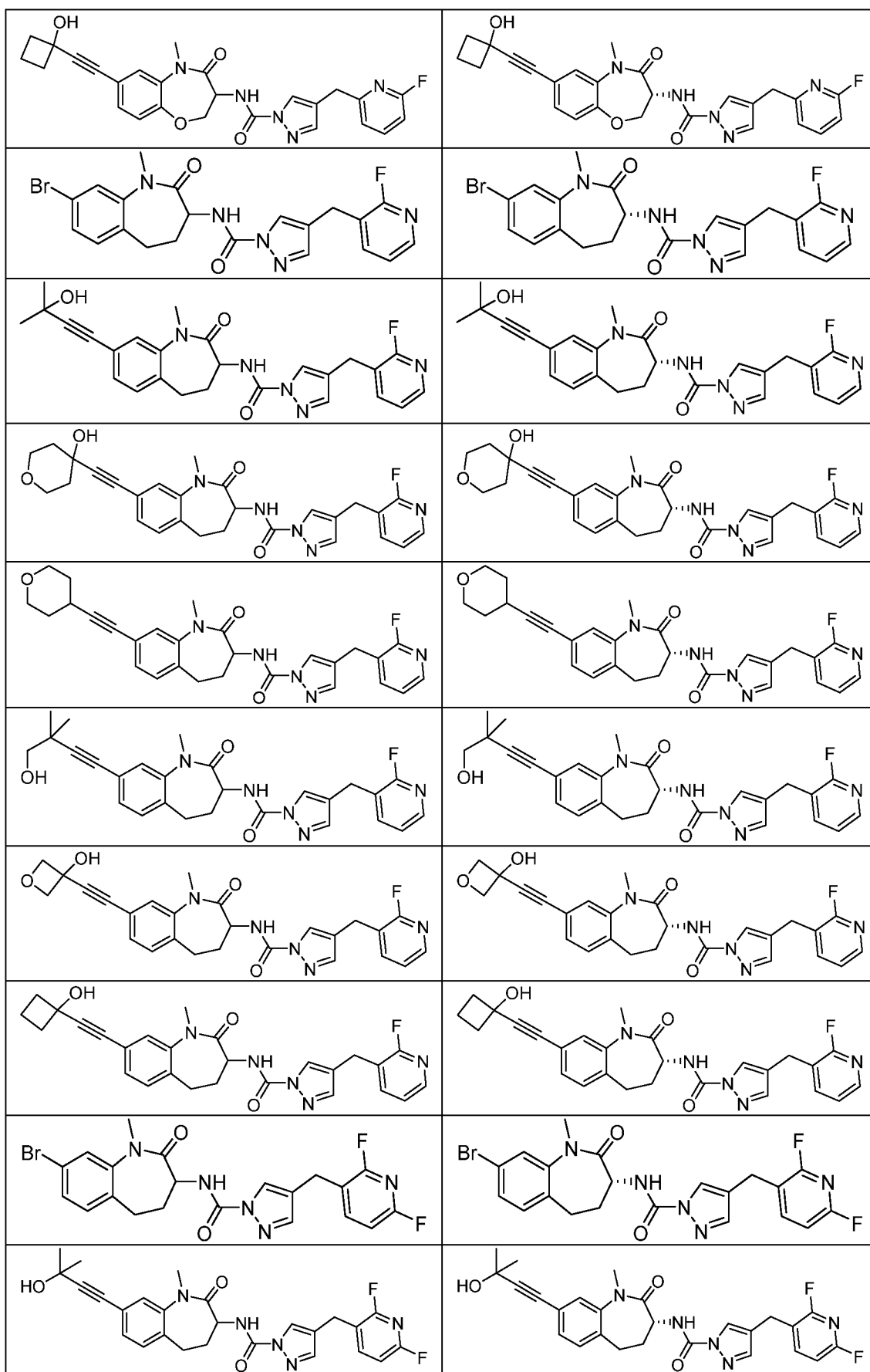
123	











В. Комбинации терапевтических агентов

Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять по отдельности, в комбинации друг с другом, в отдельных фармацевтических композициях, вместе в одной фармацевтической композиции

или в качестве вспомогательного средства или в комбинации с другими утвержденными методами лечения. Соединение, или соединения, или композицию, содержащую соединение (или соединения), можно вводить за один раз или за несколько введений. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с другими терапевтическими агентами,

5 подходящими для подвергающегося лечению расстройства или состояния. Указанные другие терапевтические агенты можно вводить одновременно, последовательно в любом порядке, при помощи того же пути введения, что и для соединений, описанных в настоящем документе, или при помощи другого пути введения. При последовательном введении соединение (-я) и терапевтический (-ие) агент (-ы) можно вводить таким образом, чтобы период действия по меньшей мере одного соединения и терапевтического
10 агента перекрывал период действия по меньшей мере одного другого соединения и/или терапевтического агента. В одном примере осуществления комбинации, содержащей четыре компонента, период действия первого вводимого компонента может перекрываться с периодами действия второго, третьего и четвертого компонентов, но периоды действия второго, третьего и четвертого компонентов независимо друг от друга могут перекрываться или не перекрываться друг с другом. В другом примере осуществления комбинации,
15 содержащей четыре компонента, период действия первого вводимого компонента перекрывается с периодом действия второго компонента, но не с периодом действия третьего или четвертого компонента; период действия второго компонента перекрывается с периодами действия первого и третьего компонентов; и период действия четвертого компонента перекрывается только с периодом действия третьего компонента. В некоторых вариантах осуществления периоды действия всех соединений и/или терапевтических агентов
20 перекрываются друг с другом.

В некоторых вариантах осуществления соединения вводят с другим терапевтическим агентом, таким как анальгетик, антибиотик, антикоагулянт, антитело, противовоспалительный агент, иммунодепрессант, агонист гуанилатциклазы-С, стимулятор секреции кишечного сока, противовирусное средство, противораковое средство, противогрибковое средство или их комбинация.

25 Противовоспалительный агент может представлять собой стероидный или нестероидный противовоспалительный агент. В определенных вариантах осуществления нестероидный противовоспалительный агент выбран из аминосалицилатов, ингибиторов циклооксигеназы, диклофенака, этодолака, фамотидина, фенопрофена, флурбипрофена, кетопрофена, кеторолака, ибупрофена, индометацина, меклофенамата, мефенамовой кислоты, мелоксикама, набуметона, напроксена, оксaproзина,
30 пироксикама, салсалата, сулиндака, толметина или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления иммунодепрессант представляет собой меркаптопурин, кортикостероид, алкилирующий агент, ингибитор кальциневрина, ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, антилимфоцитарный глобулин, антитимоцитарный глобулин, антитело к Т-клеткам или их комбинацию. В одном варианте осуществления антитело представляет собой инфликсимаб.

35 В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению можно применять с противораковыми или цитотоксическими агентами. Различные классы противораковых и противоопухолевых соединений включают, без ограничений, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибиторы BCL-2, алкалоиды барвинка, таксаны, антибиотики, ферменты, цитокины, координационные комплексы платины, ингибиторы протеасом, замещенные мочевины, ингибиторы киназ, гормоны и
40 антагонисты гормонов и гипометилирующие агенты, например ингибиторы DNMT, такие как азацитидин и децитабин. Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничений, мехлоротамин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты (например,

бусульфан) и кармустин. Примеры антиметаболитов включают, в качестве примера и без ограничений, аналог фолиевой кислоты метотрексат; аналоги пиримидинов фторурацил, цитозин арабинозид; аналоги пуринов меркаптопурин, тиогуанин и азатиоприн. Иллюстративные алкалоиды барвинка включают, в качестве примера и без ограничений, винбластин, винкристин, паклитаксел и колхицин. Иллюстративные антибиотики включают, в качестве примера и без ограничений, актиномицин D, даунорубицин и блеомицин. Иллюстративный фермент, эффективный в качестве противоопухолевого агента, включает L-аспарагиназу. Иллюстративные координационные соединения включают, в качестве примера и без ограничений, цисплатин и карбоплатин. Иллюстративные гормоны и связанные с гормонами соединения включают, в качестве примера и без ограничений, аденокортикостероиды преднизон и дексаметазон; ингибиторы ароматазы аминоклутетимид, форместан и анастрозол; прогестиновые соединения гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон; и антиэстрогеновое соединение тамоксифен.

Эти и другие подходящие противораковые соединения описаны в Merck Index, 13th Ed. (O'Neil MJ et al., ed.) Merck Publishing Group (2001) и Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition, Brunton LL ed., Chapters 60–63, McGraw Hill, (2011), оба из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Ипилимумаб, который продается под наименованием YERVOY® от Bristol-Myers Squibb, является одним из антител к CTLA 4, которые можно применять в комбинации с описанными в настоящем документе ингибиторами.

Другие химиотерапевтические препараты для применения в комбинации включают иммуноонкологические агенты, такие как ингибиторы контрольных точек, например ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, и ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для применения в комбинации с соединениями, описанными в настоящем документе, включают агенты, нацеленные на LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Дополнительные химиотерапевтические препараты для применения в комбинации с ингибиторами, описанными в настоящем документе, включают агенты, нацеленные на SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональное антитело элотумаб (BMS-901608), агенты, нацеленные на KIR, такие как моноклональное антитело к KIR лирилумаб (BMS-986015), и агенты, нацеленные на CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

Описанные в настоящем документе соединения также можно эффективно применять с CAR-T терапевтическими средствами. Примерами доступных в настоящее время CAR-T терапевтических средств являются аксикабтаген силолейсел и тисагенлеклейсел.

Дополнительные антипролиферативные соединения, подходящие для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, в качестве примера и без ограничений, антитела к рецепторам фактора роста (например, к Her2); и цитокины, такие как интерферон- α и интерферон- γ , интерлейкин-2 и GM-CSF.

Дополнительные химиотерапевтические препараты, подходящие для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают ингибиторы протеасом, такие как бортезомиб, карфилзомиб, маризомиб и т. п.

Примеры ингибиторов киназ, которые можно использовать в комбинации с описанными в настоящем документе соединениями, особенно при лечении злокачественных опухолей, включают: ингибиторы Btk, такие как ибрутиниб; ингибиторы CDK, такие как палбоциклиб; ингибиторы EGFR, такие

как афатиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб, осимертиниб и вандетиниб; ингибиторы Mek, такие как траметиниб; ингибиторы Raf, такие как дабрафениб, сорафениб и вемурафениб; ингибиторы VEGFR, такие как акситиниб, ленватиниб, нинтеданиб, пазопаниб; ингибиторы BCR-Abl, такие как бозутиниб, дазатиниб, иматиниб и нилотиниб; ингибиторы FLT-3, такие как гилтеритиниб и квизартиниб, ингибиторы PI3-киназы, такие как иделалисиб, ингибиторы Syk, такие как фостаматиниб; и ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб и федратиниб.

В других вариантах осуществления второй терапевтический агент может быть выбран из любого из следующих:

анальгетики — морфин, фентанил, гидроморфон, оксикодон, кодеин, ацетаминофен, гидрокодон, бупренорфин, трамадол, венлафаксин, флупиртин, меперидин, пентазоцин, декстроморамид, дипипанон;

антибиотики — аминогликозиды (например, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, тобрамицин и паромидин), карбапенемы (например, эртапенем, дорипенем, имипенем, циластатин и меропенем), цефалоспорины (например, цефадроксил, цефазолин, цефалотин, цефалексин, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефprozил, цефуроксим, цефиксим, цефдинир, цефдиторен, цефоперазон, цефотаксим, цефподоксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим и цефтобипрол), гликопептиды (например, тейкопланин, ванкомицин и телаванцин), линкозамиды (например, клиндамицин и линкомицин), липопептиды (например, даптомицин), макролиды (азитромицин, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, рокситромицин, тролеандомицин, телитромицин и спектиномицин), монобактамы (например, азтреонам), нитрофураны (например, фуразолидон и нитрофурантоин), пенициллины (например, амоксициллин, ампициллин, азлоциллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин, мезлоциллин, метициллин, нафциллин, оксациллин, пенициллин G, пенициллин V, пиперациллин, темоциллин и тикарциллин), комбинированные пенициллины (например, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат), полипептиды (например, бацитрацин, колистин и полимиксин В), хинолоны (например, цiproфлоксацин, энроксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, грепафлоксацин, спарфлоксацин и темафлоксацин), сульфонамиды (например, мафенид, сульфонамидохризоидин, сульфациетамид, сульфадиазин, сульфадиазин серебра, сульфаметизол, сульфаметоксазол, сульфанилид, сульфасалазин, сульфизоксазол, триметоприм и триметоприм-сульфаметоксазол), тетрациклины (например, демеклоциклин, доксициклин, миноциклин, окситетрациклин и тетрациклин), антимикобактериальные соединения (например, клофазимин, дапсон, капреомицин, циклосерин, этамбутол, этионамид, изониазид, пипразинамид, рифампицин (рифампин), рифабутин, рифапентин и стрептомицин) и другие, такие как арсфенамин, хлорамфеникол, фосфомицин, фузидовая кислота, линезолид, метронидазол, мупироцин, платенсимицин, хинупристин/далфопристин, рифаксимин, тиамфеникол, тигециклин и тинидазол;

антитела — антитела к ФНО- α , например инфликсимаб (RemicadeTM), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб; антитела к В-клеткам, например ритуксимаб; антитела к IL-6, например тоцилизумаб; антитела к IL-1, например анакинра; антитела к PD-1 и/или к PD-L1, например ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BMS-936559, MPDL3280A, AMP-224, MEDI4736; иксекизумаб, бродалумаб, офатумумаб, сирукумаб, кленоликсимаб, клазакиумаб, фезакиумаб, флетикумаб, маврилиумаб, окрелизумаб, сарилумаб, секукиумаб, торализумаб, занолиумаб;

антикоагулянты — варфарин (CoumadinTM), аценокумарол, фенпрокумон, атроментин, фениндион, гепарин, фондапаринукс, идрапаринукс, ривароксабан, апиксабан, гирудин, лепирудин, бивалирудин, аргатробан, дабигатран, ксимелагатран, батроксоби́н, гементин;

противовоспалительные агенты — стероиды, например будесонид, нестероидные

- 5 противовоспалительные агенты, например аминосалицилаты (например, сульфасалазин, месаламин, олсалазин и балсалазид), ингибиторы циклооксигеназы (ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб, целекоксиб), диклофенак, этодолак, фамотидин, фенопрофен, флурбипрофен, кетопрофен, кеторолак, ибупрофен, индометацин, меклофенамат, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметон, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сальсалат, сулиндак, толметин;
- 10 иммунодепрессанты — меркаптопурин, кортикостероиды, такие как дексаметазон, гидрокортизон, преднизон, метилпреднизолон и преднизолон, алкилирующие агенты, такие как циклофосфамид, ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, сиролимус и такролимус, ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), такие как микофенолат, микофенолата мофетил и азатиоприн, и агенты, предназначенные для подавления клеточного иммунитета при сохранении гуморального
- 15 иммунологического ответа реципиента, включая различные антитела (например, антилимфоцитарный глобулин (ALG), антитимоцитарный глобулин (ATG), моноклональные антитела к Т-клеткам (ОКТ3)) и облучение. Азатиоприн в настоящее время поставляется компанией Salix Pharmaceuticals, Inc. под торговой маркой Azasan; меркаптопурин в настоящее время поставляется компанией Gate Pharmaceuticals, Inc. под
- 20 торговой маркой Purinethol; преднизон и преднизолон в настоящее время поставляются компанией Roxane Laboratories, Inc.; метилпреднизолон в настоящее время поставляется компанией Pfizer; сиролимус (рапамицин) в настоящее время поставляется компанией Wyeth-Ayerst под торговой маркой Rapamune; такролимус в настоящее время поставляется компанией Fujisawa под торговой маркой Prograf; циклоспорин в настоящее время поставляется компанией Novartis под торговой маркой Sandimmune и компанией Abbott под торговой маркой Gengraf; ингибиторы IMPDH, такие как микофенолат-мофетил и микофеноловая
- 25 кислота, в настоящее время поставляются компанией Roche под торговой маркой Cellcept и компанией Novartis под торговой маркой Myfortic; азатиоприн в настоящее время поставляется компанией Glaxo Smith Kline под торговой маркой Imuran; и антитела в настоящее время поставляются компанией Ortho Biotech под торговой маркой Orthocone, компанией Novartis под торговой маркой Simulect (базиликсимаб) и компанией Roche под торговой маркой Zenarax (даклизумаб); и
- 30 агонисты рецептора гуанилатциклазы-С или стимуляторы секреции кишечного сока, например линаклотид, поставляются под торговой маркой Linzess.

Указанные различные агенты можно применять в соответствии с их стандартными или обычными дозировками, как указано в инструкции по применению, прилагаемой к коммерчески доступным формам лекарственных средств (см. также инструкции по применению в 2006 Edition of The Physician's Desk

35 Reference), описания которых включены в настоящий документ путем ссылки.

III. Способы получения соединений

Раскрытые варианты осуществления настоящих соединений могут быть получены любым подходящим способом, который будет понятен специалисту в данной области техники. Один

- 40 иллюстративный подходящий способ представлен ниже со ссылкой на конкретные соединения в примерах и может включать следующую первую стадию реакции в соответствии со схемой 1.



Схема 1

Что касается схемы 1, защищенный предшественник амина **100** может быть связан с группой R^1 **102**, которая содержит группу « R^6 -линкер», как изображено на схеме 1, с использованием опосредованной металлом реакции кросс-сочетания для обеспечения продукта **104** реакции кросс-сочетания. В некоторых вариантах осуществления опосредованная металлом реакция кросс-сочетания может быть проведена с использованием катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор. Примеры палладиевых катализаторов включают, но не ограничиваются ими, катализаторы Pd(0) (например, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dba)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ и т. п.) или катализаторы Pd(II) (например, XPhos Pd поколения 2 или поколения 3, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$ и т. п.). В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор можно использовать в комбинации с другим сокатализатором, таким как CuI, для ускорения реакции кросс-сочетания, как в реакции Соногаширы. Опосредованное металлом кросс-сочетание также может включать использование основания, такого как аминовое основание (например, Et_3N) или неорганическое основание (например, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 и т. п.), и растворителя (например, диметилформамида). Что касается схемы 1, X представляет собой подходящую группу для опосредованной металлом реакции кросс-сочетания, такую как галоген или трифлатная группа, а PG представляет собой защитную группу амина, которая может быть выбрана, без ограничений, из 9-флуоренилметоксикарбонильной (Fmoc) группы, трет-бутилоксикарбонильной (Boc) группы, тритильной (Tr) группы, аллилоксикарбонильной (Alloc) группы, бензилоксикарбонильной (Cbz) группы и т. п.

Репрезентативные примеры стадий способа, показанных на схеме 1, представлены ниже на схеме 2.

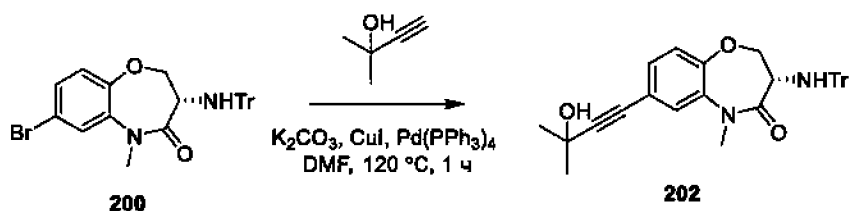
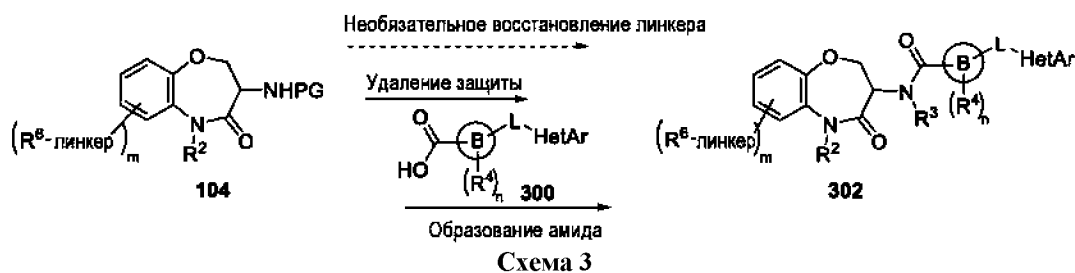


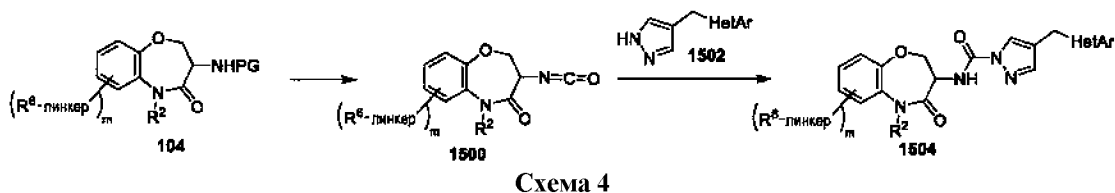
Схема 2

После получения продукта **104** реакции кросс-сочетания его можно подвергнуть необязательной стадии восстановления линкерной группы, на которой линкерные группы, содержащие один или более участков ненасыщенности, могут быть восстановлены до насыщенных линкерных групп и/или линкерных групп, имеющих меньшую степень ненасыщенности. Если используется стадия восстановления линкерной группы, за ней может следовать стадия удаления защитной группы, а затем стадия образования амида, как изображено на схеме 3. В качестве альтернативы, если стадия восстановления линкерной группы не используется, с продукта **104** реакции кросс-сочетания может быть удалена защита, а он превращен в амидное соединение **302**.



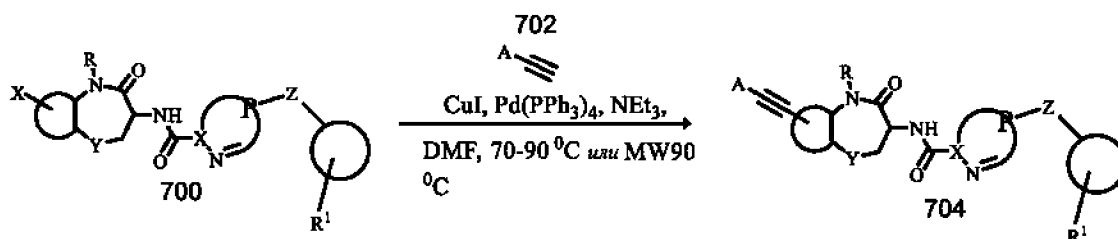
В случае схемы 3 можно провести необязательную стадию восстановления линкера. Например, если линкер содержит участок ненасыщенности (например, двойную или тройную связь), участок ненасыщенности можно уменьшить, чтобы он стал полностью насыщенным (например, восстановление двойной связи и/или тройной связи до одинарной связи) или чтобы он имел меньшую степень ненасыщенности (например, восстановление тройной связи до двойной связи). Подходящие реагенты для осуществления такой необязательной стадии восстановления линкера известны рядовым специалистам в данной области с учетом преимуществ настоящего изобретения; однако один пример набора условий включает в себя воздействие на продукт **104** реакции кросс-сочетания при помощи H_2 в присутствии Pd на углеводе. Поскольку эти стадии являются необязательными, их не обязательно выполнять во всех вариантах осуществления. Вместо этого в некоторых вариантах осуществления с продукта **104** реакции кросс-сочетания может быть удалена защита с получением амина, который затем превращается в амидное соединение **302** путем введения в реакцию амина с подходящим кислотным партнером **300** по связыванию, как изображено на схеме 3.

Альтернативно соединение, связанное с мочевиной, может быть получено из продукта **104** реакции кросс-сочетания, как показано на схеме 4.



Что касается схемы 4, с продукта **104** реакции кросс-сочетания удаляют защиту с получением амина, а затем обрабатывают фосгеном или альтернативой фосгену, такой как дифосген или трифосген, с образованием изоцианата **1500**. Обычно обработку фосгеном или альтернативой фосгену проводят в присутствии подходящего основания, такого как триалкиламин, например триэтиламин или диизопропилэтиламин, и в апротонном растворителе, таком как толуол, гексаны или хлорированный растворитель, например дихлорметан. Затем изоцианат **1500** обрабатывают азотсодержащим гетероциклом **1502** с образованием соединения **1504**, связанного с мочевиной. Реакцию обычно проводят в подходящем растворителе и в присутствии подходящего основания, такого как растворитель и/или основание, используемые для обработки фосгеном или альтернативой фосгена. В некоторых вариантах осуществления изоцианат **1500** не выделяют после образования, а азотсодержащий гетероцикл **1502** просто добавляют в реакционную смесь.

Ряд иллюстративных раскрытых соединений представляют собой алкинилзамещенные аналоги. Данные соединения могут быть получены с использованием стратегии сочетания, опосредованного металлами, как обсуждалось выше со ссылкой на схему 1. Схема 5 иллюстрирует более подробный общий способ получения алкинилзамещенных аналогов согласно настоящему описанию.



X = Br, Cl, I,

Схема 5

Что касается схемы 5, азот барботировали через перемешиваемый раствор галогенида (1 эквивалент), соединения 700, CuI (0,1–0,2 эквивалента) и Pd(PPh₃)₄ (0,05–0,1 экв.) в сухом ДМФА (3–4 мл/ммоль) в течение 3 минут в колбе. Затем к темному реакционному раствору быстро добавляли NEt₃ (10 эквивалентов), а затем соответствующий алкин (1,5–3 эквивалента), соединение 702. Через реакционную смесь в течение 2 минут барботировали азот, и колбу закрывали крышкой. Реакционную смесь перемешивали при эффективной температуре реакции, такой как 70–90 °C, в течение эффективного периода реакции, например 3–6 часов. В качестве альтернативы реакционную смесь можно нагревать в микроволновом реакторе (30–45 минут) до тех пор, пока не израсходуется галогенид 700 или 706. Темный реакционный раствор обрабатывали одним из следующих способов: а) обработка путем разбавления ледяной водой / органическим растворителем; б) концентрирование досуха с последующей обработкой ледяной водой / органическим растворителем; или с) разбавление неочищенного остатка ледяной водой, обработка ультразвуком и оставление суспензии нагреваться до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили отсасыванием, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой celite®/силикагель и слой промывали ТГФ. Затем сырой материал очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой или колоночной флеш-хроматографией с нормальной фазой на силикагеле с получением соответствующих алкинилзамещенных аналогов (выход: 25–69%), соединение 704.

IV Способы применения соединений

A. Заболевания/расстройства

Описанные соединения, а также их комбинации и/или фармацевтические композиции можно применять для ингибирования киназы RIP1 путем приведения киназы в контакт *in vivo* или *ex vivo* с соединением или соединениями согласно настоящему описанию или композицией, содержащей соединение или соединения согласно настоящему описанию. Описанное соединение или соединения или композиции, содержащие описанное соединение или соединения, также можно применять для облегчения, лечения или предотвращения различных заболеваний и/или расстройств. В конкретных вариантах осуществления описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции могут являться подходящими для лечения состояний, при которых ингибирование RIP1 или пути, включающего RIP1, является терапевтически полезным. В некоторых вариантах осуществления соединения непосредственно ингибируют активность киназы RIP1. В определенных вариантах осуществления описанные соединения подходят для лечения аутоиммунных заболеваний, воспалительных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний, нервных расстройств, нейродегенеративных расстройств, аллергических расстройств, респираторных заболеваний, заболеваний почек, раковых заболеваний, ишемических состояний, дефицита эритроцитов, повреждений легких и головного мозга (например, индуцированных

ишемией-реперфузией или цисплатином и/или нарушением мозгового кровообращения), а также бактериальных и вирусных инфекций.

В некоторых вариантах осуществления описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно применять для лечения или предотвращения аллергических заболеваний, бокового амиотрофического склероза (БАС), спинальной мышечной атрофии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа, воспалительного заболевания кишечника, билиарного цирроза, увеита, рассеянного склероза, болезни Крона, язвенного колита, буллезного пемфигоида, саркоидоза, псориаза, аутоиммунного миозита, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, офтальмопатии Грейвса или астмы.

Описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции также могут являться подходящими для лечения расстройств регуляции иммунной системы, связанных с отторжением трансплантата костного мозга или органа или реакцией «трансплантат против хозяина». Примеры воспалительных и иммунорегуляторных расстройств, подлежащих лечению соединениями (или содержащими их фармацевтическими композициями или их комбинациями) включают, без ограничений, трансплантацию органов или тканей, реакции «трансплантат против хозяина», вызванные трансплантацией, аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, системный склероз, синдром системной воспалительной реакции, миастению гравис, сахарный диабет 1 типа, увеит, задний увеит, аллергический энцефаломиелит, гломерулонефрит, постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматизм и постинфекционный гломерулонефрит, воспалительные и гиперпролиферативные кожные заболевания, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротические отеки, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, эритематозную волчанку, акне, очаговую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, увеит, связанный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную дистрофию роговицы, лейкому роговицы, пузырчатку конъюнктивы, язву Мурена, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта — Коянаги — Харада, саркоидоз, пыльцевые аллергии, обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей, бронхальную астму, аллергическую астму, врожденную астму, приобретенную астму, пылевую астму, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, бронхит, язву желудка, поражение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, ишемические заболевания кишечника, ишемически-реперфузионные повреждения, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника, связанные с термическими ожогами, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, синдром Гудпасчера, гемолитико-уремический синдром, диабетическую нефропатию, множественный миозит, синдром Гийена — Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, базедову болезнь, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, вульгарную лейкодермию, вульгарный ихтиоз, фотоаллергическую реакцию, кожную Т-клеточную лимфому, хронический лимфоцитарный лейкоз, артериосклероз, атеросклероз, аортит, узелковый полиартериит, миокардоз или инфаркт миокарда,

склеродермию (включая системную склеродермию), антифосфолипидный синдром, гранулема Вегенера, синдром Шегрена, ожирение, эозинофильный фасциит, поражение десен, периодонта, альвеолярного отростка, корневого цемента, гломерулонефрит, алопецию по мужскому типу или старческую алопецию за счет предотвращения эпиляции или обеспечения прорастания волос и/или стимулирования образования и роста волос, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при органосохранном лечении, трансплантации или ишемическом заболевании, эндотоксический шок, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственным средством или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, токсикоз, вызванный ингаляционным кислородом или лекарственными средствами, рак легкого, эмфизему легких, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслойку сетчатки, возрастную дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, щелочной ожог роговицы, дерматит, многоформную эритему, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз и цементный дерматит, гингивит, пародонтит, сепсис, панкреатит, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старением, канцерогенезом, метастазированием карциномы и гипобаропатией, заболевание, вызванное высвобождением гистамина или лейкотриена C₄, болезнь Бехчета, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, вирусным гепатитом, шоком или гипоксией, вирусный гепатит В, гепатит ни А, ни В, цирроз, алкогольную болезнь печени, включая алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, токсическое действие ацетаминофена, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом, обострение хронической печеночной недостаточности, хронические заболевания почек, поражение/повреждение почек (вызванное, например, нефритом, трансплантацией почки, хирургическим вмешательством, введением нефротоксичных лекарственных средств, острым повреждением почек), усиление химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию цитомегаловируса человека, СПИД, рак, сенильную деменцию, болезнь Паркинсона, травму или хроническую бактериальную инфекцию.

В определенных вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения невралгии, включая нейропатическую боль и боль, вызванную воспалением.

В определенных вариантах осуществления соединения подходят для лечения лихорадочного синдрома, связанного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома, связанного с рецептором фактора некроза опухолей, синдрома дефицита NEMO, дефицита HOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейных убиквитиновых цепей, лизосомных болезней накопления (например, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы дефицита гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных расстройств, множественной сульфатазной недостаточности, болезни Ниманна — Пика, нейрональных цероидных липофусцинозов, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея — Сакса и болезни Вольмана).

В определенных вариантах осуществления описанное соединение, комбинации описанных соединений или содержащие их фармацевтические композиции пригодны для лечения и/или

предотвращения ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, анкилозирующего спондилита, остеопороза, системного склероза, рассеянного склероза, псориаза, в частности пустулезного псориаза, сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, воспалительного заболевания кишечника (болезни Крона и язвенного колита),

5 гипериммуноглобулинемии D и синдрома периодической лихорадки, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, синдрома Шницлера, системного ювенильного идиопатического артрита, болезни Стилла с началом во взрослом возрасте, подагры, обострения подагры, псевдоподагры, синдрома SAPHO, болезни Кастлемана, сепсиса, инсульта, атеросклероза, целиакии, DIRA (дефицит антагониста рецептора IL-1), болезни Альцгеймера, болезни Хантингтона или болезни Паркинсона.

10 Применение соединений по настоящему изобретению в комбинации с другими видами терапии особенно эффективно при лечении гиперпролиферативных расстройств. Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения таких расстройств, как раковые заболевания, лейкозы и лимфомы, в комбинации со стандартной терапией. В качестве примера, миелодиспластический синдром (МДС) можно лечить соединением, описанным в настоящем документе, наряду со стандартной терапией.

15 Терапевтические средства для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают гипометилирующие агенты, такие как азациитидин и децитабин, и другие химиотерапевтические препараты, такие как цитарабин, даунорубин и идарубин. Иммуномодулирующая терапия, такая как терапия леналидомидом и CAR-T-терапия, также может применяться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения МДС.

20 Пропролиферативные заболевания, которые можно лечить описанным соединением, комбинациями описанных соединений или содержащими их фармацевтическими композициями, включают доброкачественные или злокачественные опухоли, солидную опухоль, карциному головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, ободочной кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркому, глиобластомы, нейробластомы, множественную миелому, рак желудочно-кишечного тракта, в особенности карциному ободочной кишки или колоректальную аденому, опухоль шеи и головы, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, гиперплазию предстательной железы, неоплазию, неоплазию эпителиального происхождения, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, такие как лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, расстройства, опосредованные IL-1, новообразования гемопоэтической ткани, такие как лимфомы, упомянутые выше, расстройство, опосредованное MyD88 (такое как диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) ABC-типа и макроглобулинемия Вальденстрема), лимфому Ходжкина, первичную кожную Т-клеточную лимфому или хронический лимфоцитарный лейкоз), вялотекущую или индолентную множественную миелому или гематологические злокачественные опухоли (включая лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), DLBCL, DLBCL ABC-типа, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), лимфому из клеток маргинальной зоны селезенки,

множественную миелому, плазмцитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому). В частности, описанные в настоящем документе соединения применимы для лечения устойчивых к лекарственным препаратам злокачественных опухолей, таких как устойчивые к ингибиторам JAK злокачественные опухоли, устойчивые к ибрутинибу, включая устойчивые к ибрутинибу гематологические злокачественные опухоли, такие как устойчивый к ибрутинибу CLL и устойчивая к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема.

Примеры аллергических расстройств, которые можно лечить при помощи описанного соединения, комбинаций описанных соединений или их фармацевтических композиций, включают, без ограничений, астму (например, атопическую астму, аллергическую астму, IgE-опосредованную атопическую бронхиальную астму, неатопическую астму, бронхиальную астму, неаллергическую астму, эссенциальную астму, истинную астму, эндогенную астму, вызванную патофизиологическими нарушениями, эссенциальную астму неизвестного или неясного происхождения, эмфизематозную астму, астму физического усилия, астму, вызванную эмоциональным состоянием, экзогенную астму, вызванную факторами окружающей среды, астму, вызванную холодным воздухом, профессиональную астму, инфекционную астму, вызванную или связанную с бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, астму на ранней стадии, синдром свистящего дыхания у младенцев, бронхолит, кашлевую астму или астму, вызванную лекарственными средствами), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, круглогодичный ринит, вазомоторный ринит, синдром постназального затекания, гнойный или негнойный синусит, острый или хронический синусит и синусит решетчатых, лобных, верхнечелюстных или клиновидных пазух.

В качестве другого примера, ревматоидный артрит (RA) обычно приводит к припухлости, боли, потере подвижности и болезненности пораженных суставов по всему телу. RA характеризуется хронически воспаленной синовиальной оболочкой, имеющей высокую плотность лимфоцитов. Синовиальная оболочка, которая обычно имеет толщину в один клеточный слой, претерпевает интенсивную клеточную инфильтрацию и принимает форму, сходную с лимфоидной тканью, включая дендритные клетки, Т-, В- и NK-клетки, макрофаги и скопления плазматических клеток. Этот процесс, а также множество иммунопатологических механизмов, включая образование комплексов антиген-иммуноглобулин, в конечном итоге приводят к нарушению целостности сустава, что приводит к деформации, необратимой потере функции и/или эрозии кости в суставе или вблизи него. Описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно применять для лечения, облегчения или предотвращения любого одного, нескольких или всех из указанных симптомов RA. Таким образом, в контексте RA полагают, что соединения обеспечивают терапевтический эффект, когда достигается уменьшение или облегчение любого из симптомов, обычно связанных с RA, независимо от того, приводит ли лечение к параллельному лечению первопричинного RA и/или снижению количества циркулирующего ревматоидного фактора (RF).

Американская коллегия ревматологов (ACR) разработала критерии для определения улучшения и клинической ремиссии при RA. Один такой параметр, ACR20 (критерий ACR для 20% клинического улучшения), требует 20% улучшения количества болезненных и отекающих суставов, а также 20% улучшения по 3 из следующих 5 параметров: общая оценка пациентом, общая оценка врачом, оценка боли пациентом, степень ограничения трудоспособности и уровень белка острой фазы воспаления. Указанные критерии были расширены для 50% и 70% улучшения в ACR50 и ACR70 соответственно. Другие критерии включают критерии Паулюса и радиографическое прогрессирование (например, счет Шарпа).

В некоторых вариантах осуществления терапевтический эффект у пациентов, страдающих RA, достигается, когда у пациента наблюдают ACR20. В конкретных вариантах осуществления можно достигать улучшения ACR на уровне ACRC50 или даже ACR70.

В одном варианте осуществления описанные в настоящем документе соединения можно применять

5 для замедления наступления последствий старения. Например, соединения по настоящему изобретению уменьшают выраженное хроническое воспаление, связанное с пожилым возрастом («инфламэйджинг»). С инфламэйджингом связано множество симптомов и состояний, в качестве примера, такие состояния, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают

10 нейродегенеративные расстройства, такие как болезни Паркинсона и Альцгеймера, новообразования гемопэтической ткани и миелопролиферативные расстройства. Дополнительные состояния, которые можно лечить или улучшать с помощью соединений по настоящему изобретению, включают состояния, описанные в Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-S9. В еще одном аспекте соединения по

15 настоящему изобретению можно применять для уменьшения влияния старения на репродуктивную систему. Например, Li et al. *eLife* 2017;6:e27692 и Chaudhary et al. *Journal of Biomedical Science* (2019) 26:11 установили, что некроптоз, индуцированный передачей сигналов RIP1, вовлечен в старение репродуктивных органов, таким образом, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения симптомов, связанных со старением, таких как снижение уровней тестостерона, снижение фертильности и гиперплазия предстательной железы.

20 Дополнительные заболевания или расстройства, которые можно лечить и/или предотвращать с использованием соединений и композиций по настоящему изобретению, включают в себя боковой амиотрофический склероз (БАС), аутоиммунный синдром, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарный цирроз, рассеянный склероз, гранулематоз Вегенера, ихтиоз, астму, пыльцевые аллергии, обратимое обструктивное

25 заболевание дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, врожденную астму, приобретенную астму, пылевую астму, хроническую или трудноизлечимую астму, позднюю астму и гиперреактивность дыхательных путей, аллергический ринит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергические заболевания, хроническое обструктивное заболевание легких, эмфизему

30 легких, атаксию Фридрейха, болезнь телец Леви, диабетическую нейропатию, полиглутаминовые (polyQ) заболевания, болезнь Фара, болезнь Менке, болезнь Вилсона, прионное расстройство, деструктивные костные расстройства, такие как синдром атрофии костной ткани, костное расстройство, связанное с множественной миеломой; доброкачественную опухоль, пролиферативные расстройства, воспалительные и гиперпролиферативные заболевания кожи, эпидермальную гиперпролиферацию, псориаз, атопический

35 дерматит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, пустулезный псориаз, буллезный дерматит, мультиформный эритемный дерматит, IgA-зависимый линейный буллезный дерматит, цементный дерматит, гингивит, периодонтит, поражение десен, альвеолярного отростка, корневого цемента, сепсис, панкреатит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангионевротический отек, васкулит, эритему, кожную эозинофилию, ожирение,

40 эозинофильный фасциит, акне, очаговую алопецию, алопецию по мужскому типу, старческую алопецию, кератоконъюнктивит, весенний конъюнктивит, щелочной ожог роговицы, болезнь Бехчета, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, кератит, герпетический кератит, кератоконус, эпителиальную

- дистрофию роговицы, лейкому роговицы, пузырчатку конъюнктивы, язву Мурена, склерит, синдром Фогта — Коянаги — Харада, гематологические нарушения, гематологические злокачественные опухоли, лимфомы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, карциному молочной железы, фолликулярную карциному, недифференцированную карциному, папиллярную карциному, семиному, меланому, диффузную
- 5 В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) ABC-типа, макроглобулинемию Вальденстрема, первичную кожную Т-клеточную лимфому, вялотекущую или индолентную множественную миелому, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), DLBCL, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому,
- 10 миелодиспластические синдромы (МДС), миелофиброз, истинную полицитемию, саркому Капоши, лимфому маргинальной зоны селезенки, множественную миелому, плазмочитому, внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, нарушения, обусловленные IL-1, нарушения, обусловленные MyD88, резистентные к лекарствам злокачественные опухоли, такие как злокачественные опухоли, резистентные к ингибитору JAK, и злокачественные опухоли, резистентные к ибрутинибу, например резистентные к
- 15 ибрутинибу гематологические злокачественные опухоли, резистентный к ибрутинибу CLL и резистентная к ибрутинибу макроглобулинемия Вальденстрема, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, такие как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как инфантильные гемангиомы; сепсис, септический шок, шигеллез; мигрень, бронхит, язву желудка, некротизирующий энтероколит, поражения кишечника,
- 20 связанные с термическими ожогами, целиакию, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, лихорадочный синдром, ассоциированный с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей, синдром дефицита NEMO, дефицит HOIL-1, синдром дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, лизосомную болезнь накопления, болезнь Гоше, ганглиозидоз GM2, альфа-маннозидоз, аспартилглюкозаминурию, болезнь накопления
- 25 эфиров холестерина, хронический дефицит гексозаминидазы А, цистиноз, болезнь Данона, болезнь Фабри, болезнь Фарбера, фукозидоз, галактосиалидоз, ганглиозидоз GM1, муколипидоз, младенческую форму болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильную форму дефицита гексозаминидазы А, болезнь Краббе, дефицит лизосомальной кислой липазы, метахроматическую лейкодистрофию, мукополисахаридозные расстройства, множественный дефицит сульфатаз, болезнь Ниманна — Пика,
- 30 нейрональные цереоидные липофусцинозы, болезнь Помпе, пикнодизостоз, болезнь Сандгоффа, болезнь Шиндлера, болезнь накопления сиаловой кислоты, болезнь Тея — Сакса, болезнь Вольмана, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, нейродегенеративные заболевания, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, метастатическую меланому, нейродегенерацию, ассоциированную с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-ретинитом, например ассоциированные нейрокогнитивные расстройства или деменция,
- 35 фиброзные состояния, такие как неалкогольный стеатогепатит, и сердечные состояния, такие как ишемия-реперфузия; аллергии, респираторный дистресс-синдром взрослых, хроническое обструктивное заболевание легких, гломерулонефрит, эритематоз, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, аутоиммунную нейтропению, тромбоцитопению, реакцию «трансплантат против хозяина», воспалительную реакцию, вызванную эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, дегенерацию мышц, кахексию, синдром
- 40 Рейтера, краснушный артрит, острый синовит, заболевание β -клеток поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит, псориатический артрит и другие артритные состояния, церебральную малярию, хроническое

воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, пневмофиброз, идиопатическую интерстициальную пневмонию, отторжение аллотрансплантата, отторжение костного мозга, лихорадку и миалгию из-за инфекции, образование келоидов, образование рубцовой ткани, лихорадку, грипп, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли; вирусные заболевания, включая инфекцию острого гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИД, острую дыхательную недостаточность (ОДН) или злокачественные опухоли, герпес; инсульт, инфаркт миокарда, артериосклероз, атеросклероз, синдром аортита, узелковый полиартерит, ишемию миокарда, ишемию при инсульте, инфаркты, гипоксию органов, гиперплазию сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, ишемически-реперфузионное повреждение органов, возникающее при консервации, трансплантации или ишемическом заболевании, гипертрофию сердца, индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов, эндотоксемию и/или синдром токсического шока, состояния, ассоциированные с простагландин-эндопероксидазой-синдазой-2, вульгарную пузырчатку, аутоиммунный/множественный миозит, дерматомиозит, вульгарную лейкодерму, фотоаллергическую чувствительность, ишемически-реперфузионное поражение, ишемически-реперфузионное повреждение сердца, возникающее в результате инфаркта миокарда, множественную системную атрофию, синдромы Паркинсон-плюс, лобно-височную деменцию, внутрочерепное кровоизлияние, кровоизлияние в мозг, прогрессирующую мышечную атрофию, псевдобульбарный паралич, прогрессирующий бульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, наследственную мышечную атрофию, периферические невропатии, прогрессирующий надъядерный паралич, кортико-базальную дегенерацию, демиелинизирующие заболевания, ювенильный идиопатический артрит с системным началом (SoJIA) или болезнь Стилла, системную красную волчанку (СКВ), синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром (АФС), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), трансплантацию почки, хирургию, острое повреждение почки (ОПП), синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром высвобождения цитокинов (CRS), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ОРДС, вызванный COVID-19, постинфекционные аутоиммунные заболевания, ревматическую атаку, постинфекционный гломерулонефрит, системный склероз, острое нарушение мозгового кровообращения (СВА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), синдром дефицита NEMO (синдром дефицита основного модуляторного гена F-каппа-B (также известного как IKK гамма или IKKG)), злокачественные опухоли паренхиматозных органов, лизосомные болезни накопления, глаукому, дегенеративное заболевание сетчатки, ишемически-реперфузионное поражение сетчатки, ишемически-реперфузионное поражение почек, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, дегенерацию сетчатки, отслоение сетчатки, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, септический шок, индуцированный летальным токсином сибирской язвы, гибель клеток, индуцированную LPS, инфекционную энцефалопатию, энцефалит, аллергический энцефаломиелит, аутоиммунный увеоретинит, гигантоклеточный артериит, регионарный энтерит, гранулематозный энтерит, дистальный илеит, регионарный илеит, терминальный илеит, инсулинозависимый сахарный диабет, склеродермию, системную склеродермию, макулярный отек, диабетическую ретинопатию, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь Беста, вителлиформную болезнь взрослых, узорчатую дистрофию, миопическую дегенерацию, центральную серозную ретинопатию, болезнь Штаргардта, палочко-колбчковую дистрофию, дистрофию Северной Каролины, инфекционный ретинит, воспалительный ретинит, увеит, задний увеит, токсический ретинит и светоиндуцированную токсичность, макулярный отек, центральную ареолярную хориоидальную дистрофию, болезнь Беста, вителлиформную болезнь взрослых, узорчатую дистрофию, повреждение зрительного нерва, неврит зрительного нерва, невропатии зрительного нерва, окклюзию

центральной артерии сетчатки, ишемическую невропатию зрительного нерва (например, артеритную или неартеритную переднюю ишемическую невропатию и заднюю ишемическую оптическую невропатию), компрессионную оптическую невропатию, инфильтративную оптическую невропатию, травматическую оптическую невропатию, митохондриальную оптическую невропатию (например, оптическую невропатию Лебера), алиментарную оптическую невропатию, токсическую оптическую невропатию и наследственную оптическую невропатию, доминантную атрофию зрительного нерва, синдром Бера, болезнь Крейтцфельда — Якоба), прогрессирующий надъядерный паралич, наследственный спастический парез, субарахноидальное кровоизлияние, перинатальное поражение головного мозга, субклиническое поражение головного мозга, травма спинного мозга, аноксически-ишемическое поражение головного мозга, церебральную ишемию, очаговую церебральную ишемию, глобальную церебральную ишемию и гипоксическую гипоксию, повреждение брюшины, вызванное перитонеальной диализной жидкостью (PDF), и побочные эффекты, связанные с PD, гломерулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, интерстициальный нефрит, обструкцию, поликистозную болезнь почек), очаговый гломерулосклероз, иммунокомплексную нефропатию, диабетическую нефропатию, синдром Гудпасчера, гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, урологический рак, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, гиперплазию предстательной железы, рак почки, карциному почки, карциному печени, карциному надпочечников, рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак брюшины, рак яичников, рак шейки матки, рак желудка, рак эндометрия, рак пищевода, рак желудка, рак головы и шеи, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, опухоли головного мозга (например, карциному головного мозга, глиому, анапластическую олигодендроглиому, взрослую мультиформную глиобластому и взрослую анапластическую астроцитому), рак кости, саркому мягких тканей, ретинобластомы, нейробластомы, перитонеальные выпоты, злокачественные плевральные выпоты, мезотелиомы, опухоли Вильмса, трофобластические новообразования, эпителиальную неоплазию, карциному желудка, карциному яичников, карциному прямой кишки, карциному предстательной железы, карциному поджелудочной железы, карциному легкого, карциному влагалища, карциному шейки матки, карциному яичка, карциному мочевого тракта, карциному пищевода, карциному гортани, карциному кожи, карциному кости, карциному щитовидной железы, саркому, глиобластомы, нейробластомы, рак желудочно-кишечного тракта, аденому, аденокарциному, кератоакантому, эпидермоидную карциному, крупноклеточную карциному, немелкоклеточную карциному легкого, лимфомы, карциному толстой кишки, колоректальную аденому, гемангиоперицитомы, миксоидную карциному, круглоклеточную карциному, плоскоклеточные карциномы, плоскоклеточную карциному пищевода, карциномы полости рта, рак вульвы, рак коры надпочечников, опухоли, продуцирующие АКТГ, и лейкоз, респираторные инфекционные вирусы, такие как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, вирус RS, аденовирус, реовирус и т. п.), опоясывающий лишай, вызванный вирусом герпеса, диарею, вызванную ротавирусом, вирусный гепатит, СПИД, бактериальные инфекционные заболевания, такие как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, MRS A, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезнь Педжета, ахондроплазию, остеохондрит, гиперпаратиреоз, несовершенный остеогенез, частичную резекцию печени, острый некроз печени, некроз, вызванный токсином, некроз, вызванный вирусным гепатитом, некроз, вызванный шоком, некроз, вызванный аноксией, В-вирусный гепатит, гепатит ни А, ни В, цирроз, алкогольную болезнь печени, алкогольный цирроз, алкогольный стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), ацетаминофеновую токсичность, гепатотоксичность, печеночную недостаточность, фульминантную печеночную недостаточность, печеночную недостаточность с поздним началом,

- печеночную недостаточность «острую на хронической», хронические заболевания почек, поражение/травму почек, поражение/травму почек, вызванное нефритом, поражение/травму почек, вызванное почечным трансплантатом, поражение/травму почек, вызванное хирургическим вмешательством, поражение/травму почек, вызванное введением нефротоксических препаратов, усиление химиотерапевтического эффекта,
- 5 цитомегаловирусную инфекцию, инфекцию HCMV, СПИД, рак, старческое слабоумие, травму, хроническую бактериальную инфекцию, заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды, старение, гипобаропатию, заболевание, вызванное выбросом гистамина или лейкотриена-С4, мышечную дистрофию, пиодермию и синдром Сезари, болезнь Аддисона, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарствами или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую
- 10 почечную недостаточность, токсикоз, вызванный легочным кислородом или лекарственными препаратами, врожденную гипофосфатазию, фиброматозные поражения, фиброзную дисплазию, костный обмен, остеолитическую болезнь костей, лечение после травматической хирургии костей, лечение после хирургического протезирования сустава, лечение после пластической хирургии костей, лечение после стоматологической хирургии, химиотерапевтическое лечение костей или лечение костей лучевой терапией,
- 15 рак костей, хрупкие бляшки, нарушение, окклюзионное нарушение, стеноз, заболевания коронарных артерий, заболевания периферических артерий, окклюзию артерий, образование аневризмы, посттравматическое формирование аневризмы, рестеноз, послеоперационную окклюзию трансплантата, синдром Гийена — Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный неврит, мононеврит, радикулопатию, гипертиреоз, Базедову болезнь, аутоиммунную идиопатическую тромбоцитопеническую
- 20 пурпуру (аутоиммунную ИТП), мембранозный нефрит, аутоиммунный тиреоидит, тиреоидит Хашимото, миастению гравис, болезни холодовых и тепловых агглютининов, синдром Эвана, гемолитико-уремический синдром / тромбоцитопеническую пурпуру (ГУС/ТТП), аутоиммунную гемолитическую анемию, агранулоцитоз, пернициозную анемию, мегалобластную анемию, анэритроплазию и их комбинации.
- 25 Для конкретных вариантов осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему атопический дерматит или с подозрением на его развитие. В еще одном конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно
- 30 соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему ревматоидный артрит или с подозрением на его развитие. В еще одном конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят субъекту, имеющему анкилозирующий спондилит или с подозрением на его развитие. В еще одном конкретном варианте осуществления по меньшей мере одно соединение или композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, согласно настоящему изобретению вводят
- 35 субъекту, имеющему миелодиспластический синдром или с подозрением на его развитие.

В. Составы и введение

- Фармацевтические композиции, содержащие одно или более активных соединений согласно настоящему изобретению, могут быть изготовлены любым подходящим способом, таким как смешивание,
- 40 растворение, гранулирование, приготовление драже, растирание в порошок, эмульгирование, инкапсулирование, захват или лиофилизация. Фармацевтические композиции могут быть составлены с использованием одного или более физиологически приемлемых эксципиентов (например, разбавителей,

носителей или вспомогательных ингредиентов), одного или более адъювантов или их комбинаций для получения составов, которые можно применять в фармацевтических целях.

Активное (-ые) соединение (-я) может (могут) быть включено (-ы) в состав фармацевтических композиций само (-и) по себе или в форме его (их) фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства. Как правило, такие соли более растворимы в водных растворах, чем соответствующие свободные кислоты и основания, но также могут образовываться соли с меньшей растворимостью, чем у соответствующих свободных кислот и оснований.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут иметь форму, подходящую практически для любого способа введения, включая, например, местный, глазной, пероральный, трансбуккальный, системный, назальный, инъекционный, например в/в или в/б, трансдермальный, ректальный, вагинальный и т. д., или форму, подходящую для введения путем ингаляции или инсuffляции.

Для местного введения активное (-ые) соединение (-я), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотопный аналог или пролекарство могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т. д., как хорошо известно в данной области.

Системные составы включают составы, предназначенные для введения путем инъекции, например подкожной, внутривенной, внутримышечной, субарахноидальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, предназначенные для трансдермального, трансмукозального, перорального введения или введения через легкие.

Подходящие составы для инъекций включают стерильные суспензии, растворы или эмульсии активного (-ых) соединения (-й) в водных или масляных несущих средах. Фармацевтические композиции могут также содержать составообразующие агенты, такие как суспендирующий, стабилизирующий и/или диспергирующий агент. Составы для инъекций могут быть представлены в виде единичной дозированной формы, например в ампулах или в многодозовых контейнерах, и могут содержать добавленные консерванты.

Альтернативно состав для инъекций может быть предложен в форме порошка для восстановления подходящей несущей средой, включая, без ограничений, стерильную апиrogenную воду, буфер, раствор декстрозы и т. д., перед применением. С этой целью активное (-ые) соединение (-я) может (могут) быть высушено (-ы) любым известным в данной области способом, таким как лиофилизация, и восстановлено (-ы) перед использованием.

В случае трансмукозального введения в составе используют обеспечивающие проникновение агенты, подходящие для барьера, через который необходимо проникнуть. Такие обеспечивающие проникновение агенты известны в данной области.

Для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму, например, пастилок, таблеток или капсул, полученных обычными способами, с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как: связывающие агенты (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнителями (например, лактозой, микрокристаллической целлюлозой или гидрофосфатом кальция); смазывающими веществами (такими как стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлителями (такими как картофельный крахмал или крахмалгликолят натрия); и/или смачивающими агентами (такими как лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты хорошо известными в данной области способами, например сахарами, пленками или энтеросолюбильными покрытиями.

Жидкие составы для перорального введения могут иметь форму, например, эликсиров, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены обычными способами с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как:

- 5 суспендирующие агенты (например, сорбитоловый сироп, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующими агентами (такими как лецитин или акациевая камедь); неводными носителями (такими как миндальное масло, маслянистые сложные эфиры, этиловый спирт, ctemorphore™ или фракционированные растительные масла); и консервантами (такими как метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Составы могут также по мере необходимости
10 содержать буферные соли, консерванты, вкусоароматические вещества, красители и подсластители.

Хорошо известно, что составы для перорального введения могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое высвобождение активного соединения.

Для трансбуккального введения фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток или леденцов, составленных обычным образом.

- 15 Для ректального и вагинального путей введения активное (-ые) соединение (-я) может (могут) быть приготовлено (-ы) в виде растворов (для удерживающих клизм), суппозиториях или мазей, содержащих обычные основы для суппозиториях, такие как масло какао или другие глицериды.

- Для назального введения или введения путем ингаляции или инсуффляции активное (-ые) соединение (-я), фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, N-оксид, таутомер, гидрат, сольват, изотоп или пролекарство могут быть удобно доставлены в виде аэрозольного спрея из упаковки под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, фторуглеродов, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае находящегося под давлением аэрозоля единица дозирования может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи
20 (изготовленные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, например лактозы или крахмала.

- Конкретный пример состава водной суспензии, подходящей для назального введения с использованием доступных в продаже назальных распылительных устройств, включает в себя следующие
30 ингредиенты: активное соединение (0,5–20 мг/мл); хлорид бензалкония (0,1–0,2 мг/мл); полисорбат 80 (TWEEN® 80; 0,5–5 мг/мл); карбоксиметилцеллюлозу натрия или микрокристаллическую целлюлозу (1–15 мг/мл); фенилэтанол (1–4 мг/мл); и декстрозу (20–50 мг/мл). pH конечной суспензии может быть отрегулирован в пределах от примерно pH 5 до pH 7, при этом обычно значение pH составляет примерно 5,5.

- 35 Еще один конкретный пример водной суспензии, пригодной для введения соединений путем ингаляции, содержит 20 мг/мл описанного (-ых) соединения (-й), 1% (об./об.) полисорбата 80 (TWEEN® 80), 50 mM цитрата и/или 0,9% хлорида натрия.

- Для глазного введения активное (-ые) соединение (-я) может (могут) быть приготовлено (-ы) в виде раствора, эмульсии, суспензии и т. д., подходящих для введения в глаз. В данной области известно
40 множество несущих сред, подходящих для введения соединений в глаз. Конкретные не имеющие ограничительного характера примеры описаны в патентах США № 6,261,547; 6,197,934; 6,056,950;

5,800,807; 5,776,445; 5,698,219; 5,521,222; 5,403,841; 5,077,033; 4,882,150; и 4,738,851, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

Для пролонгированной доставки активное (-ые) соединение (-я) может (могут) быть приготовлено (-ы) в виде депо-состава для введения путем имплантации или внутримышечной инъекции. Активный ингредиент может быть объединен с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменными смолами, или в виде труднорастворимых производных, например в виде труднорастворимой соли. Альтернативно можно использовать трансдермальные системы доставки, изготовленные в виде липкого диска или пластыря, которые медленно высвобождают активное (-ые) соединение (-я) для чрескожной абсорбции. С этой целью могут быть использованы усилители проницаемости для облегчения трансдермального проникновения активного (-ых) соединения (-й). Подходящие трансдермальные пластыри описаны, например, в патентах США № 5,407,713; 5,352,456; 5,332,213; 5,336,168; 5,290,561; 5,254,346; 5,164,189; 5,163,899; 5,088,977; 5,087,240; 5,008,110; и 4,921,475, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

В качестве альтернативы могут быть использованы другие фармацевтические системы доставки. Липосомы и эмульсии являются хорошо известными примерами несущих сред для доставки, которые можно использовать для доставки активного (-ых) соединения (-й). Определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), также могут быть использованы, хотя обычно обладают недостатком большей токсичности.

Фармацевтические композиции при желании могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более единичных дозированных форм, содержащих активное (-ые) соединение (-я). Упаковка может, например, содержать металлическую фольгу или полимерную пленку, например как в случае блистерной упаковки. Упаковка или дозирующее устройство может сопровождаться инструкцией по введению.

Существует несколько подходов к транспортировке молекул через гематоэнцефалический барьер. К ним относятся, без ограничений, физические способы, способы на основе липидов и способы на основе рецепторов и каналов. Физические способы транспортировки соединения через гематоэнцефалический барьер включают, без ограничений, доставку в обход гематоэнцефалического барьера и/или создание отверстий в гематоэнцефалическом барьере. Способы обхода включают, без ограничений, прямую инъекцию (например, Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), интерстициальную инфузию / доставку с улучшенной конвекцией (Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994) и имплантирование устройства доставки в головной мозг (см., например, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003). Отверстия в гематоэнцефалическом барьере включают, без ограничений, ультразвук, осмотическое давление (например, путем введения гипертонического маннита и пермеабилзации, например брадикинином или пермеабиллизатором А-7 (см., например, патенты США № 5,112,596, 5,268,164, 5,506,206 и 5,686,416)). Соединения также могут быть инкапсулированы в липосомы с присоединенными к ним связывающими фрагментами антител, которые связываются с рецепторами на эндотелии сосудов гематоэнцефалического барьера.

В определенных вариантах осуществления соединения можно вводить непрерывно путем инфузии в содержащие жидкость резервуары ЦНС или путем болюсной инъекции. Соединения можно вводить с помощью постоянного катетера и средств непрерывного введения, таких как помпа, или с помощью

имплантации препарата с замедленным высвобождением. Например, соединения можно инъектировать через постоянно имплантированные канюли или постоянно осуществлять инфузию с помощью осмотических миниасосов. Подкожные насосы могут доставлять соединения в желудочки головного мозга.

5 С. Дозировки

Описанное соединение, фармацевтические композиции или комбинации описанных соединений, как правило, будут применяться в количестве, эффективном для достижения требуемого результата, например в количестве, эффективном для ингибирования киназы RIP1 и/или для лечения, предотвращения или облегчения конкретного состояния. Описанное (-ые) соединение (-я) или его (их) фармацевтические композиции можно вводить терапевтически для достижения терапевтического эффекта или профилактически для достижения профилактического эффекта. Терапевтический эффект означает устранение или облегчение первопричинного расстройства, лечение которого осуществляют, и/или устранение или облегчение одного или более симптомов, связанных с первопричинным расстройством, так что пациент сообщает об улучшении самочувствия или состояния, несмотря на то, что пациент все еще может страдать первопричинным расстройством. Например, введение соединения пациенту, страдающему аллергией, обеспечивает терапевтический эффект не только тогда, когда первопричинная аллергическая реакция устранена или облегчена, но также когда пациент сообщает об уменьшении тяжести или продолжительности симптомов, связанных с аллергией, после контакта с аллергеном. В качестве еще одного примера, терапевтический эффект в контексте астмы включает улучшение дыхания после начала астматического приступа или снижение частоты или тяжести астматических эпизодов. Терапевтический эффект также включает остановку или замедление прогрессирования заболевания независимо от того, достигается ли при этом улучшение.

Как известно рядовым специалистам в данной области, предпочтительная дозировка описанных соединений может зависеть от различных факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья и тяжесть состояния пациента или субъекта, проходящего лечение. Дозировку также может быть необходимо адаптировать к полу индивидуума и/или емкости легких индивидуума при введении путем ингаляции. Дозировка также может быть адаптирована для индивидуумов, страдающих более чем одним заболеванием, или для индивидуумов, имеющих другие состояния, влияющие на емкость легких и способность нормально дышать, например эмфизему, бронхит, пневмонию, респираторный дистресс-синдром, хроническое обструктивное заболевание легких и респираторные инфекции. Дозировка и частота введения описанного (-ых) соединения (-й) или его (их) фармацевтических композиций также будет зависеть от того, представлено (-ы) ли описанное (-ые) соединение (-я) в виде состава для лечения острых эпизодов состояния или в виде состава для профилактического лечения расстройства. Рядовой специалист в данной области сможет определить оптимальную дозу для конкретного индивидуума.

Для профилактического введения описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту или субъекту, подверженному риску развития одного из ранее описанных состояний. Например, если неизвестно, есть ли у пациента или субъекта аллергия на определенное лекарственное средство, описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно вводить перед введением этого лекарственного средства, чтобы избежать аллергической реакции на это лекарственное средство или ослабить ее. Альтернативно профилактическое введение можно использовать для предотвращения или облегчения появления симптомов у пациента, у которого диагностировано первопричинное расстройство. Например,

описанное (-ые) соединение (-я) или его (их) фармацевтическую композицию можно вводить страдающему аллергией до ожидаемого контакта с аллергеном. Описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции также можно профилактически вводить здоровым индивидуумам, которые систематически подвергаются воздействию агентов, связанных с одним из вышеописанных расстройств, для предотвращения проявления расстройства. Например, описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно вводить здоровому индивидууму, который систематически подвергается воздействию аллергена, о котором известно, что он вызывает аллергии, такого как латекс, с целью предотвращения развития аллергии у этого индивидуума. Альтернативно описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции можно вводить пациенту, страдающему астмой, до участия в действиях, вызывающих приступы астмы, чтобы уменьшить тяжесть астматического эпизода или полностью избежать его.

Эффективные дозировки могут быть первоначально оценены по данным анализов *in vitro*. Например, начальная дозировка для применения у субъектов может быть выбрана для достижения концентрации активного соединения в циркулирующей крови или сыворотке, равной или превышающей IC_{50} или EC_{50} конкретного соединения, измеренных в анализе *in vitro*. Дозировки могут быть рассчитаны для достижения таких концентраций в циркулирующей крови или сыворотке с учетом биодоступности конкретного соединения. В публикации Fingl & Woodbury, «General Principles,» In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pages 1–46, Pergamon Press и цитируемых в ней ссылочных материалах содержатся дополнительные указания относительно эффективных дозировок.

В некоторых вариантах осуществления описанные соединения имеют EC_{50} от более 0 до 20 мкМ, например от более 0 до 10 мкМ, от более 0 до 5 мкМ, от более 0 до 1 мкМ, от более 0 до 0,5 мкМ, от более 0 до 0,1 мкМ или от более 0 до 0,05 мкМ.

Начальные дозировки могут также быть оценены по данным, полученным *in vivo*, например на животных моделях. Животные модели, подходящие для тестирования эффективности соединений для лечения или предупреждения различных заболеваний, описанных выше, хорошо известны в данной области. Подходящие животные модели гиперчувствительности или аллергических реакций описаны в Foster, (1995) Allergy 50(21Suppl):6-9, discussion 34-38 и Tumas *et al.*, (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025–1033. Подходящие животные модели аллергического ринита описаны в публикациях Szelenyi *et al.*, (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037–42; Kawaguchi *et al.*, (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 и Sugimoto *et al.*, (2000), Immunopharmacology 48(1):1–7. Рядовые специалисты в данной области могут адаптировать такую информацию для определения дозировок, подходящих для введения человеку.

В некоторых вариантах осуществления можно использовать анализы, подходящие для определения активности RIP1. Такие методы анализа можно использовать для оценки эффективности вариантов осуществления соединений, описанных в настоящем документе, и/или их можно использовать для определения количеств/дозировок вариантов осуществления соединений, которые могут обеспечить желаемую эффективность. В некоторых вариантах осуществления анализ может представлять собой анализ ADP-Glo™, в котором оценивают способность соединения варианта осуществления ингибировать RIP1. В других вариантах осуществления можно проводить анализы в цельных клетках с использованием мышиных и/или человеческих клеток, такие как анализы некроптоза клеток U937 и/или L929, для определения безопасных и эффективных доз соединений, которые можно использовать в исследованиях *in vivo* на людях. С помощью этих анализов в цельных клетках можно оценивать активность соединения против

человеческого и/или мышиногo RIP1 в контексте *in vitro*, что затем позволяет рядовому специалисту в данной области определить безопасные и эффективные дозировки для применения *in vivo*. Еще один анализ, который можно использовать для оценки активности вариантов осуществления соединений, описанных в настоящем документе, для лечения заболевания или состояния, связанного с RIP1, представляет собой мышиную модель острой гипотермии, на которой оценивают способность соединения ингибировать индуцированную ФНО-альфа гипотермию. Каждый из этих анализов и различные результаты, полученные в результате использования этих анализов, подробно описаны в разделе «Примеры» настоящего описания.

Размеры дозировок описанных соединений обычно находятся в диапазоне от более 0 мг/кг/день, например 0,0001 мг/кг/день, или 0,001 мг/кг/день, или 0,01 мг/кг/день, до по меньшей мере примерно 100 мг/кг/день. Чаше дозировка (или эффективное количество) может находиться в диапазоне от примерно 0,0025 мг/кг до примерно 1 мг/кг, вводимых по меньшей мере один раз в день, например от 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг или от примерно 0,05 мг/кг до примерно 0,15 мг/кг. Общая суточная дозировка обычно составляет от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг или до примерно 20 мг/кг в день, например от 0,5 мг/кг до примерно 10 мг/кг в день или от примерно 0,7 мг/кг в день до примерно 2,5 мг/кг/день. Размеры дозировок могут быть выше или ниже в зависимости от, среди прочих факторов, активности описанного соединения, его биодоступности, способа введения и различных факторов, обсуждаемых выше.

Размер дозировки и частота дозирования могут быть скорректированы для индивидуумов, чтобы обеспечить уровни описанного соединения в плазме, достаточные для поддержания терапевтического или профилактического эффекта. Например, соединения можно вводить один раз в день, несколько раз в день, один раз в неделю, несколько раз в неделю (например, через день), один раз в месяц, несколько раз в месяц или один раз в год в зависимости от, среди прочего, способа введения, конкретного состояния, лечение которого осуществляют, и заключения лечащего врача. Рядовые специалисты в данной области смогут оптимизировать эффективные местные дозировки, не затрачивая чрезмерных усилий на проведение экспериментов.

Фармацевтические композиции, содержащие одно или более из описанных соединений, как правило, содержат от более 0 до 99% описанного соединения или соединений и/или другого терапевтического агента относительно общей массы. Как правило, фармацевтические композиции, содержащие одно или более описанных соединений, содержат от примерно 1 до примерно 20% масс. описанного соединения и другого терапевтического агента и от примерно 80 до примерно 99% масс. фармацевтически приемлемого эксципиента относительно общей массы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может дополнительно содержать адъювант.

Предпочтительно описанное соединение, комбинации описанных соединений или их фармацевтические композиции обеспечат терапевтический или профилактический эффект, не вызывая выраженной токсичности. Токсичность раскрытого соединения может быть определена с использованием стандартных фармацевтических процедур. Соотношение доз, обеспечивающих токсический и терапевтический (или профилактический) эффект, представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительными являются описанные соединения, демонстрирующие высокие терапевтические индексы.

V. Примеры

Пример 1

Соединения согласно настоящему описанию могут быть получены с использованием подходящего исходного соединения, такого как соединение **200** или соединение **206**, показанные на схемах выше. Репрезентативный способ получения соединения **200** показан на схеме 6А, а репрезентативный способ получения соединения **206** показан на схеме 6В.

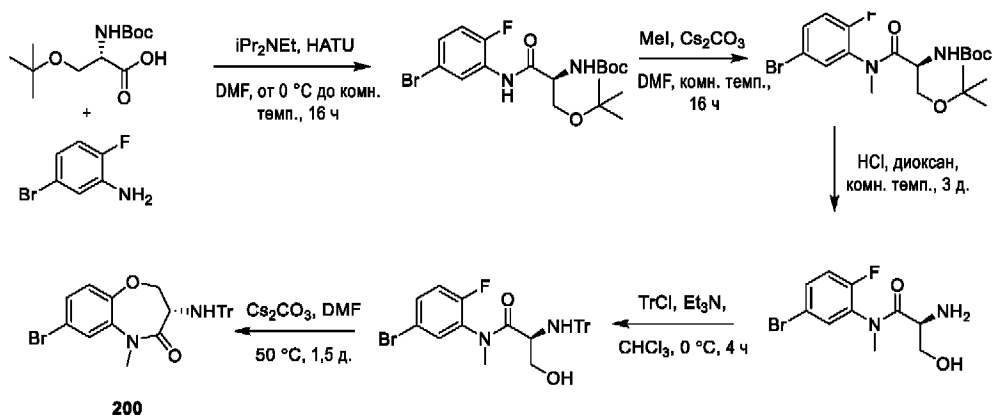


Схема 6А

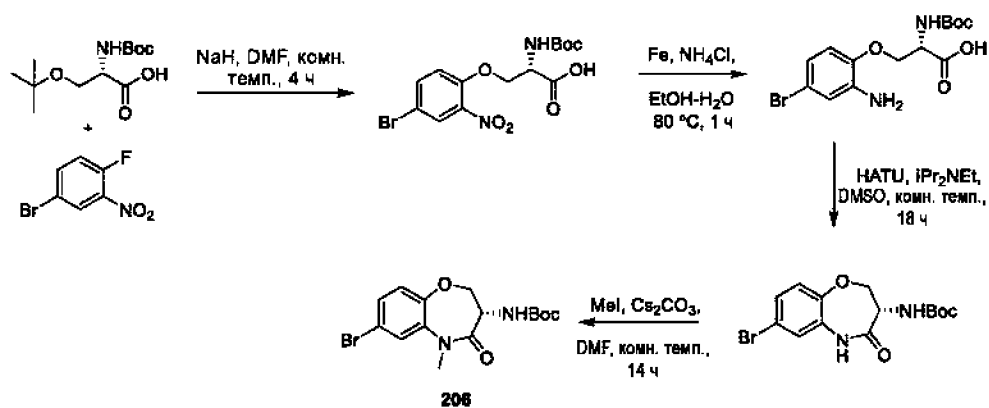
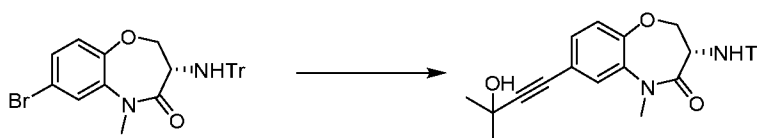


Схема 6В

- 10 **Спектральная характеристика для 3-(S)-N-тритил-амино-7-бром-5-метил-4-оксобензоксапина (200):**
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41–7,38 (6H, м, 6H C(C₆H₅)₃), 7,25–7,15 (10H, м, оксобензоксапинH-8, 9H C(C₆H₅)₃), 7,00 (1H, д, J 2,5 Гц, оксобензоксапинH-6), 6,91 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксапинH-9), 4,50 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинH-2), 4,37 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксапинH-2), 3,53 (1H, дд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинH-3), 3,30 (1H, уш.с, NH), 2,87 (3H, с, NCH₃).

15

Пример 2

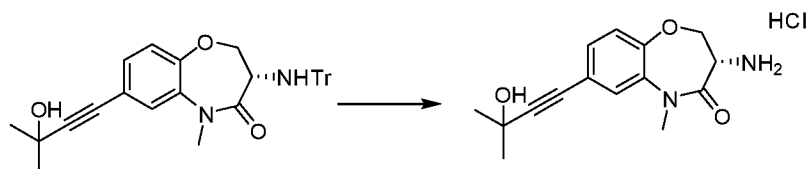


Синтез (S)-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-3-(третиламино)-2,3-

дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5H)-она. Смесь бромоксапина (0,210 г, 0,410 ммоль, 1,0 экв.), карбоната калия (0,566 г, 4,101 ммоль, 10,0 экв.) и йодида меди(I) (0,008 г, 0,041 ммоль, 0,1 экв.) в диметилформамиде (3,0 мл) дегазировали путем барботирования аргона в течение пяти минут. Добавляли 2-метил-2-гидроксибут-3-ин (0,052 г, 0,060 мл, 0,615 ммоль, 1,5 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,024 г, 0,021 ммоль, 0,05 экв.) и герметично закрывали реакционную смесь перед нагреванием в микроволновом

20

реакторе до 120 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (80 мл) и водой (80 мл). Органические слои промывали солевым раствором (80 мл), водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. ЖХСД (10→80% EtOAc-гексан) позволила получить исходный материал (0,091 г) *указанное в заголовке соединение* (0,079 г) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40–7,38 (6H, м, 6H C(C₆H₅)₃), 7,24–7,7,14 (9H, м, 9H C(C₆H₅)₃), 7,13 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, оксобензоксапинН-8), 6,96 (1H, д, J 8,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 6,95 (1H, д, J 2,5 Гц, оксобензоксапинН-6), 4,48 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,37 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,55 (1H, дд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 2,78 (3H, с, NCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂); *m/z*: 555 [M+K]⁺, 243 [C(C₆H₅)₃]⁺.



Удаление защитной тритильной группы. К раствору тритилзащищенного амина (0,079 г, 0,153 г, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) добавляли раствор хлористого водорода (0,15 мл 4М раствора в диоксане, 0,614 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем концентрировали досуха с получением белого твердого вещества, которое использовали без очистки; *m/z*: 275 [M+H]⁺.

Пример 3

В данном примере предложен способ получения *N*-замещенного-4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксамидов через промежуточный пиразол-1-карбонилхлорид, полученный по схеме 7 (метод 1).

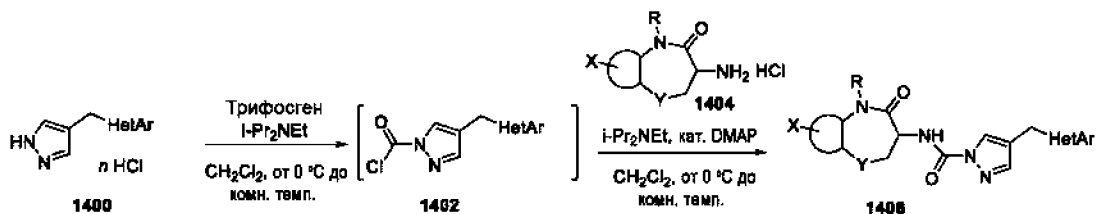


Схема 7

К перемешиваемой гетерогенной смеси соединения **1400** (1 экв.) и трифосгена (1,5 экв.) в CH₂Cl₂ (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при 0 °С добавляли *i*-Pr₂NEt (5–9 экв.) на протяжении некоторого времени (15 мин/ммоль). Красную реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, нагревали до комнатной температуры (2 ч), анализировали потребление 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол ЖХ/МС и концентрировали досуха, с получением **1402**. Красный полутвердый концентрат добавляли к **1404** или соответствующему амину или его соли (1 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. В колбу добавляли CH₂Cl₂ (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 мин и красный раствор при перемешивании постепенно обрабатывали *i*-Pr₂NEt (5–9 экв.) (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 час и давали реакционному раствору нагреться до комнатной температуры. После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку либо EtOAc, либо CH₂Cl₂. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле неочищенного концентрата обеспечивала требуемый *N*-замещенный-4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксамид **1406** (выход: 20–75%).

Пример 4

Этот пример представляет собой способ получения *N*-замещенных-4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксамидов через образование промежуточного изоцианата согласно схеме 8 (метод 2).

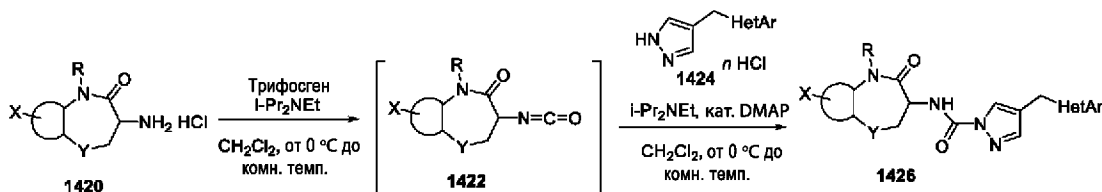


Схема 8

i-Pr₂NEt (10–15 экв.) в течение времени (20 мин/ммоль) добавляли к перемешиваемой гетерогенной смеси соединения 1420 или его соответствующего амина или его соли (1 экв.) и трифосгена (2,3 экв.) в CH₂Cl₂ (15 мл/ммоль) в атмосфере азота при 0 °C. Бледно-желтый реакционный раствор перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, нагревали до комнатной температуры (2 часа), анализировали соответствующее потребление амина с помощью ЖХ/МС и концентрировали досуха. К красному полутвердому концентрату, содержащему соединение 1422, добавляли 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол гидрохлорид 1424 (0,9 экв.) и DMAP (0,1 экв.) и охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. В колбу добавляли CH₂Cl₂ (15 мл/ммоль), перемешивали в течение 15 минут и перемешиваемый красный раствор постепенно обрабатывали *i*-Pr₂NEt (10–15 экв.) (15 мин/ммоль). Ледяную баню удаляли через 1 час и реакционному раствору давали нагреться до комнатной температуры (6–8 часов). После анализа хода реакции реакционный раствор концентрировали досуха, разбавляли водой и проводили экстракционную обработку с использованием либо EtOAc, либо CH₂Cl₂. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии на силикагеле полученного неочищенного продукта обеспечивала требуемый *N*-замещенный-4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксамид 1426 (выход: 19–73%).

Пример 5

Этот пример обеспечивает способ получения вариантов осуществления раскрытых алкинилзамещенных соединений в соответствии со схемой 9 (метод 3).

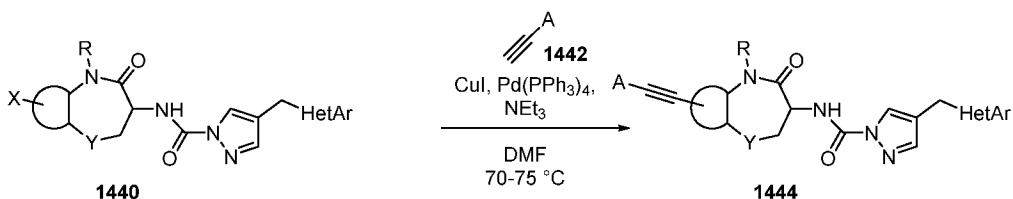


Схема 9

Азот барботировали через перемешиваемый раствор галогенида 1440 (1 экв.) и CuI (0,1–0,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,05–0,1 экв.) в сухом ДМФА (3–4 мл/ммоль) в течение 3 минут в колбе. Затем к темному реакционному раствору добавляли NEt₃ (10 экв.) с последующим быстрым добавлением соответствующего алкина 1442 (1,5–3 экв.). Через реакционную смесь барботировали азот в течение 2 минут, колбу закрывали крышкой и реакционную смесь перемешивали при 70–75 °C в течение 5–6 часов. Темный реакционный раствор концентрировали досуха после анализа хода реакции с помощью анализа ЖХ/МС. Неочищенный остаток разбавляли ледяной водой, обрабатывали ультразвуком и суспензию нагревали до комнатной температуры. Полученное серое/темное твердое вещество собирали фильтрованием, сушили отсасыванием, растворяли в ТГФ (20 мл), фильтровали через слой celite®/силикагель и слой промывали ТГФ. После

концентрирования фильтрата неочищенный материал очищали флеш-хроматографией с получением алкинилзамещенных аналогов **1444** (выход: 25–69%).

Пример 6

Этот пример относится к способу получения раскрытых вариантов осуществления 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразольных соединений согласно схеме 10.

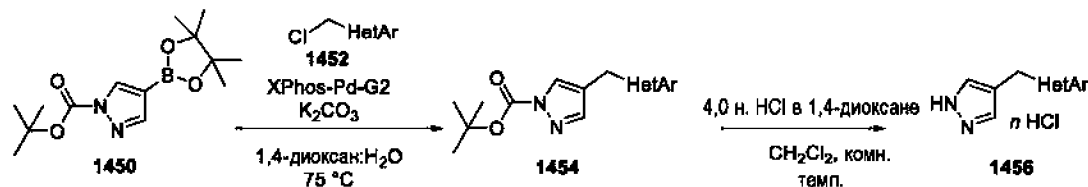
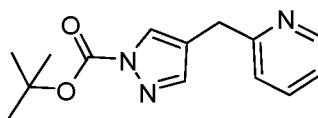


Схема 10

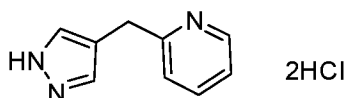
Перемешиваемую смесь пинаколового эфира 1-бос-пиразол-4-бороновой кислоты **1450** (1 ммоль), (хлорметил)гетероарена (1,3 ммоль) **1452**, XPhos-Pd-G2 (0,05 ммоль) и K₂CO₃ (3–4 ммоль) в 1,4-диоксан:Н₂O (9:1, 10 мл/ммоль) дегазировали высоким вакуумом и обратно продували аргоном из баллон в трех циклах в течение 5–10 минут и нагревали при 70–75 °С в течение 2–6 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток разбавляли EtOAc (или CH₂Cl₂), водой и насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (6 мл/ммоль). Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой EtOAc (или CH₂Cl₂). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaCl, перемешивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали через celite®. После концентрирования фильтрата неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (выход 49–85%) **1454**. 4,0 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (5–7 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразола (1 экв.) в CH₂Cl₂ (3–6 мл/ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали до потребления трет-бутил 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразол-1-карбоксилата и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество обрабатывали ультразвуком в EtOAc (6–7 мл/ммоль), фильтровали, промывали EtOAc на воронке и сушили отсасыванием в течение короткого времени. Таким образом, собранное полутвердое вещество дополнительно сушили в условиях высокого вакуума, получали в виде гидрохлоридной соли **1456** 4-[(гетероарил)метил]-1*H*-пиразола (80–98%) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (чистота > 95%).

Трет-бутил 4-(пиридин-2-илметил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат



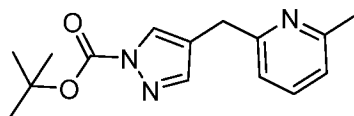
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,49 (дд, *J* = 4,9, 1,9, 1,0 Гц, 1H), 7,89 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, *J* = 7,7, 1,9 Гц, 1H), 7,15–6,99 (м, 2H), 3,94 (д, *J* = 0,9 Гц, 2H), 1,57 (с, 9H). ЖХМС: чистота 95%, МС (m/e) 260 (M+H)⁺.

2-((1*H*-пиразол-4-ил)метил)пиридин дигидрохлорид



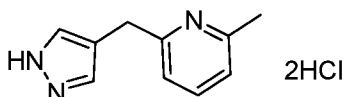
ЖХ/МС: чистота 96%, МС (m/e) 160 (M-2HCl+H)⁺.

Трет-бутил 4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



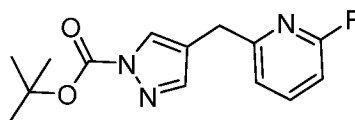
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,92 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,49 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (ддд, *J* = 7,7, 1,1, 0,5 Гц, 1H), 6,96–6,89 (м, 1H), 3,96 (каж.м, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,63 (с, 9H). ЖХМС: Чистота 94%, МС (m/e) 274 (M+H)⁺.

2-((1H-пиразол-4-ил)метил)-6-метилпиридин дигидрохлорид



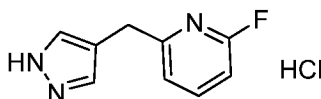
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,34 (т, *J* = 7,9 Гц, 1H), 8,23–7,81 (уш.с, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,72 (дт, *J* = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (дт, *J* = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,77 (с, 3H). ЖХМС: чистота 94%, МС (m/e) 174 (M-2HCl+H)⁺.

Трет-бутил 4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



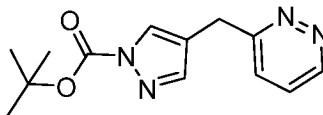
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94 (с, 1H), 7,69 (к, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,00 (дд, *J* = 7,4, 2,4 Гц, 1H), 6,77 (дд, *J* = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 1,62 (с, 9H). ЖХМС: чистота 98%, МС (m/e) 278 (M+H)⁺.

2-((1H-пиразол-4-ил)метил)-6-фторпиридин гидрохлорид



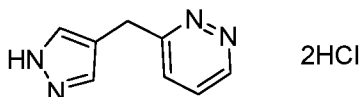
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (уш.с, 2H), 7,89 (тд, *J* = 8,4, 7,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 2H), 7,20 (ддд, *J* = 7,4, 2,7, 0,7 Гц, 1H), 6,98 (ддд, *J* = 8,2, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H). ЖХМС: чистота 98%, МС (m/e) 178 (M-HCl+H)⁺.

Трет-бутил 4-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



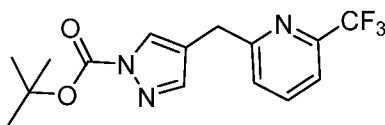
ЖХ/МС: чистота 92%, МС (m/e) 261 (M+H)⁺.

3-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиридазин дигидрохлорид



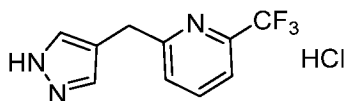
ЖХ/МС: чистота 92%, МС (m/e) 161 (M-2HCl+H)⁺.

Трет-бутил 4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



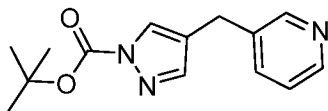
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,78 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 1,63 (с, 9H). ЖХМС: чистота 96%, МС (m/e) 328 (M+H)⁺.

2-((1H-пиразол-4-ил)метил)-6-(трифторметил)пиридин



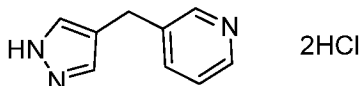
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (уш., 2H), 8,00 (тт, *J* = 7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,72 (д, *J* = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, *J* = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -66,47. ЖХМС: чистота 96%, МС (m/e) 228 (M+H)⁺.

Трет-бутил 4-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



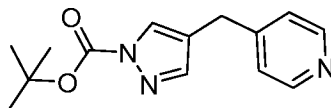
ЖХ/МС: чистота 95%, МС (m/e) 260 (M+H)⁺.

2-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин дигидрохлорид



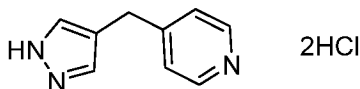
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,5 (уш.с, 3H), 8,88–8,83 (м, 1H), 8,79 (д, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,47 (дд, *J* = 8,1, 2,0, 1,3 Гц, 1H), 8,00 (ддд, *J* = 8,1, 5,7, 0,7 Гц, 1H), 7,74 (с, 2H), 4,06 (2H). ЖХМС: чистота 95%, МС (m/e) 160 (M-2HCl+H)⁺.

Трет-бутил 4-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксилат



ЖХ/МС: чистота 97%, МС (m/e) 260 (M+H)⁺.

4-((1H-пиразол-4-ил)метил)пиридин дигидрохлорид



^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,82–8,72 (м, 2H), 8,16 (с, 2H), 8,04–7,98 (м, 2H), 4,36 (с, 2H).
ЖХМС: чистота 98%, МС (m/e) 160 (M-2HCl+H) $^+$.

Пример 7

На схеме 11 представлен способ получения 4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколиновой кислоты.

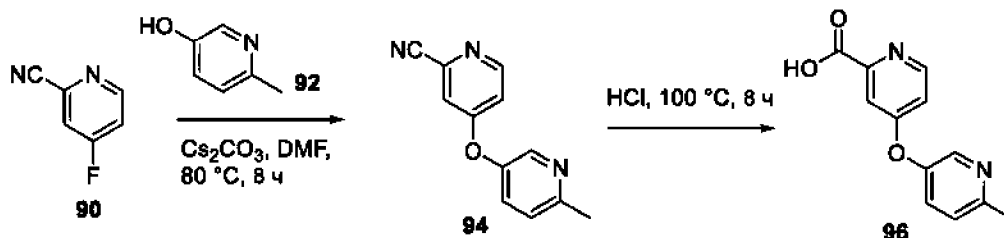


Схема 11

Что касается схемы 11, карбонат цезия (1,1 экв.) добавляли к раствору 4-фторпиколинонитрила **90** (1,0 экв.) и 6-метилпиридин-3-ола **92** (1,05 экв.) в диметилформамиде. Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 8 часов и охлаждали. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и выделяли 4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинонитрил **94**.

Смесь 4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинонитрила **94** в соляной кислоте (6M) нагревали до 100 °C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выделяли 4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколиновую кислоту **96**.

Пример 8

Этот пример касается способа получения (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамида согласно схеме 12.

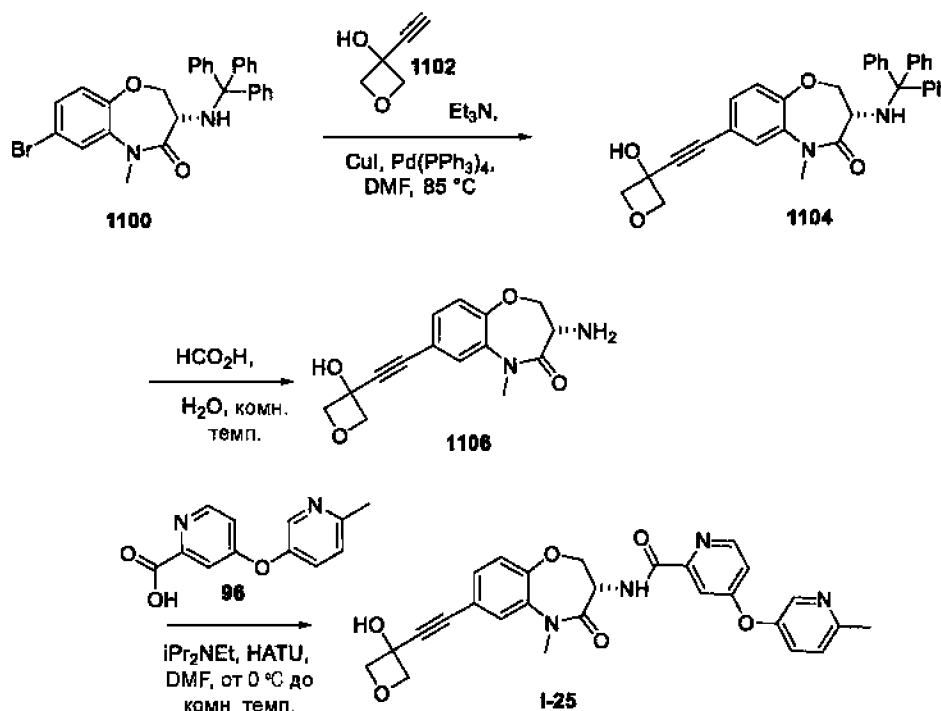


Схема 12

Диметилформамид (80 мл) добавляли к смеси бромоксобензоксазапина **1100** (8,36 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) и иодида меди (0,31 г, 1,6 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение

пяти минут. Добавляли триэтиламин (11,4 мл, 81,6 ммоль, 5,0 экв.), затем гидроксиэтинилоксетан **1102** (3,20 г, 32,7 ммоль, 2,0 экв.) и тетраис(трифенилфосфин)палладий (0,94 г, 0,8 ммоль, 0,05 экв.).

Полученный коричневый раствор нагревали до 80 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл). Органические слои промывали солевым раствором

- 5 (150 мл), водой (200 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. СДЖХ (от 10 до 70% EtOAc-гексан) давала соединение **1104** (6,18 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃Cl) δ 7,41–7,39 (6H, м, 6H C(C₆H₅)₃), 7,25–7,15 (10H, м, 9H C(C₆H₅)₃, оксобензоксазапинН-8), 7,00–6,98 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-9), 4,94 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, д, J 7,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,50 (1H, дд, J 10,0, 7,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,39 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,59–3,52 (1H, м, оксобензоксазапинН-3), 3,29 (1H, д, J 9,0 Гц, NH), 2,89 (3H, с, NCH₃).

Муравьиную кислоту (50 мл) добавляли к тритилзащищенному амину **1104** (7,49 г, 14,1 ммоль, 1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (50 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь

- 15 концентрировали для удаления некоторого количества муравьиной кислоты перед разбавлением водой (100 мл). Органические слои экстрагировали EtOAc (50 мл) и оставляли в сторону. Водную фазу нейтрализовали добавлением NaOH (5M, порциями приблизительно до 40 мл). Органические слои экстрагировали EtOAc (4 × 150 мл). Объединенные нейтрализованные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-амино-7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-4(5H)-она **1106** (3,78 г, 93%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, D₆-DMSO) δ 7,51 (1H, д, J 2,0 Гц, оксобензоксазапинН-6), 7,29 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазапинН-8), 7,14 (1H, д, J 8,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 4,74 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,58 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,25 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,01 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,59 (1H, дд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 3,28 (3H, с, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, D₆-DMSO) δ 173,7, 150,7, 137,7, 130,2, 126,2, 126,6, 123,3, 119,1, 90,9, 84,5, 83,7, 80,3, 66,3, 51,1, 35,1; m/z: 289 [M+H]⁺.

Раствор аминоксобензоксазапина **1106** (1,0 экв.) в диметилформамиде дегазировали барботированием азота в течение пяти минут. Добавляли 4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколиновую кислоту **96** (1,0 экв.) и раствор охлаждали до 0 °С перед добавлением диизопропилэтиламина (2,5 экв.).

- 30 Порциями добавляли HATU (1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь выливали в воду со льдом и выделяли продукт.

Пример 9

В данном примере описан синтез (S)-3-амино-8-бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она и представлены данные, характеризующие каждое промежуточное соединение.

35

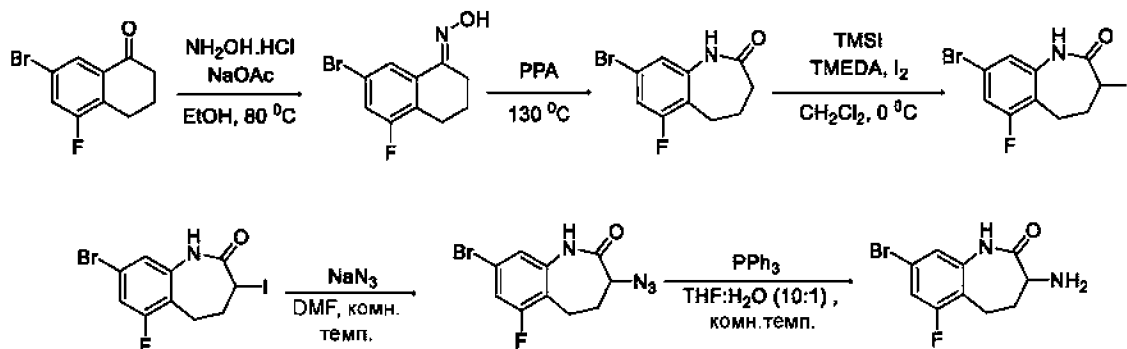
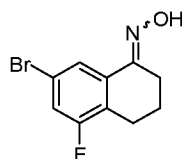


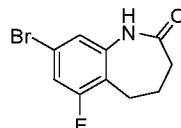
Схема 13

(*E/Z*)-7-бром-5-фтор-3,4-дигидронафтален-1(2*H*)-он оксим



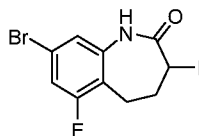
- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94–7,83 (м, 2H), 7,16 (дд, $J = 8,6, 1,9$ Гц, 1H), 2,78 (дд, $J = 7,1, 6,2$ Гц, 2H), 2,73–2,66 (м, 3H), 1,85 (ддд, $J = 12,7, 7,0, 6,3$ Гц, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -116,28. ЖХМС: чистота 98%, МС (m/z) 256/258 (M-H) $^+$.

8-Бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



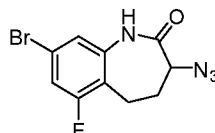
- 10 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (с, 1H), 7,27 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 2,65 (тд, $J = 7,2, 1,5$ Гц, 2H), 2,20 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,13–2,01 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -116,08. ЖХМС: чистота 95%, МС (m/z) 258/260 (M+H) $^+$.

8-Бром-6-фтор-3-йод-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



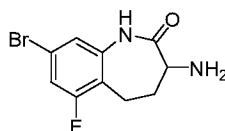
- 15 Неочищенный фильтрат использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: чистота 70%, МС (m/z) 383,8/385,8 (M+H) $^+$.

($\pm$)-3-Азидо-8-бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



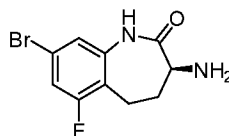
- 20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,27 (с, 1H), 7,32 (дд, $J = 8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,05 (дд, $J = 11,4, 7,7$ Гц, 1H), 2,97–2,88 (м, 1H), 2,45–2,27 (м, 2H), 2,14–2,00 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -115,69. ЖХМС: чистота 97%, МС (m/z) 270,8/272,8 (M-N₂) $^+$.

($\pm$)-3-Амино-8-бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,28 (дд, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,00–6,97 (м, 1H), 3,21 (дд, $J = 11,4, 7,5$ Гц, 1H), 2,91–2,82 (м, 1H), 2,37–2,15 (м, 2H), 1,83–1,72 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -116,16. ЖХМС: чистота 94%, МС (m/z) 272,8/274,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(S)-3-амино-8-бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он



5

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,92 (с, 1H), 7,27 (дд, $J = 8,8, 1,9$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,15 (дд, $J = 11,4, 7,5$ Гц, 1H), 2,92–2,80 (м, 1H), 2,38–2,12 (м, 2H), 1,81–1,68 (м, 1H), 1,62 (с, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -116,24. ЖХМС: чистота 97%, МС (m/z) 272,8/274,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 10

В данном примере описан синтез (S)-3-амино-8-бром-6-фтор-1-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она и представлены данные, характеризующие промежуточные соединения.

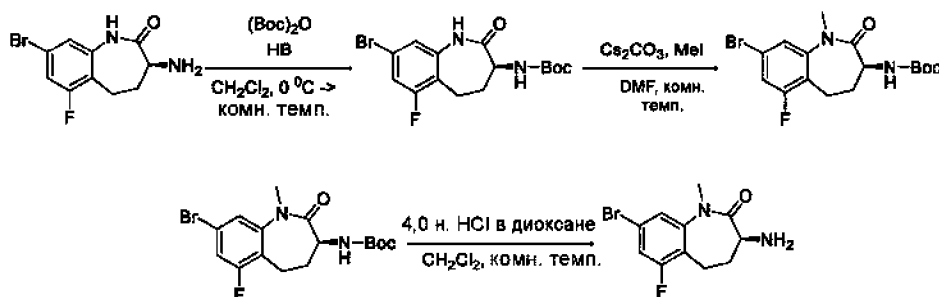
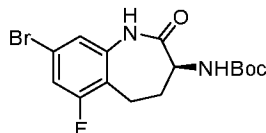


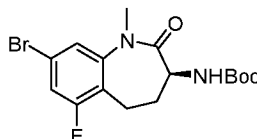
Схема 14

Трет-бутил (S)-(8-бром-6-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамат



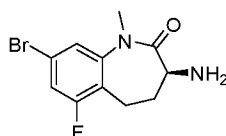
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,95 (с, 1H), 7,31 (дд, $J = 8,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 3,85 (дт, $J = 11,8, 8,2$ Гц, 1H), 2,91 (дд, $J = 14,0, 6,4$ Гц, 1H), 2,39–2,25 (м, 1H), 2,23–1,99 (м, 2H), 1,31 (с, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -115,83. ЖХМС: чистота 96%, МС (m/z) 272,9/274,9 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$) $^+$.

Трет-бутил (S)-(8-бром-6-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамат



Неочищенный фильтрат использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: чистота 89%, МС (m/z) 286,9/288,9 ($\text{M}-\text{Boc}+\text{H}$) $^+$.

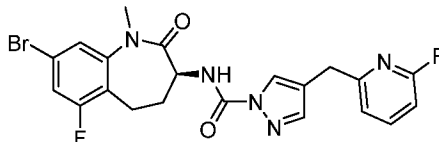
(S)-3-амино-8-бром-6-фтор-1-метил-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он



25

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,58–7,36 (м, 2H), 3,43–3,23 (м, 3H), 3,25–3,04 (м, 1H), 2,99–2,75 (м, 1H), 2,63–2,43 (м, 1H), 2,42–1,98 (м, 1H), 1,88–1,53 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -115,92. ЖХМС: чистота 98%, МС (m/z) 286,8/288,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(*S*)-*N*-(8-бром-6-фтор-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид

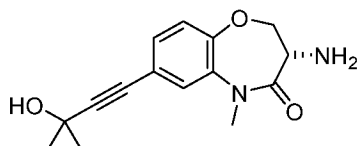


^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (к, J = 7,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,20–7,14 (м, 2H), 6,99 (ддд, J = 7,4, 2,4, 0,7 Гц, 1H), 6,76 (ддд, J = 8,2, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,46 (дт, J = 11,2, 7,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,14–3,03 (м, 1H), 2,73–2,58 (м, 1H), 2,47 (тдд, J = 13,5, 7,7, 2,4 Гц, 1H), 2,13–2,02 (м, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -67,05, -114,73. ЖХМС: чистота 93%, МС (m/z) 511,9/513,9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Пример 11

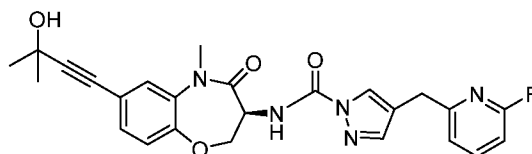
Примеры соединений и характеристические данные представлены ниже.

(*S*)-3-амино-7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксазепин-4(5*H*)-он



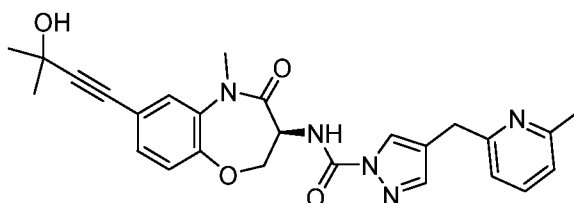
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (1H, д, J 2,0 Гц, оксобензоксазепинH-6), 7,22 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепинH-8), 7,06 (1H, д, J 8,0 Гц, оксобензоксазепинH-9), 4,41 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинH-2), 4,12 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинH-2), 3,72 (1H, дд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинH-3); m/z : 275 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (обнаруженное [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 275,1390, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ требуемое [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 275,1404).

(*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-1)



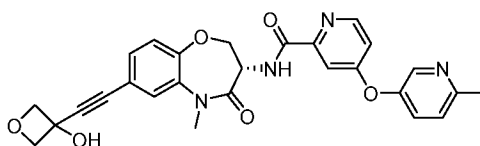
Метод 3. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,99–7,93 (м, 2H), 7,68 (тд, J = 8,2, 7,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,32–7,23 (м, 2H), 7,11 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,02–6,95 (м, 1H), 6,76 (дд, J = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 4,86 (дт, J = 11,3, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, J = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,61 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -66,98 (д, J = 8,2 Гц). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(*S*)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-2)



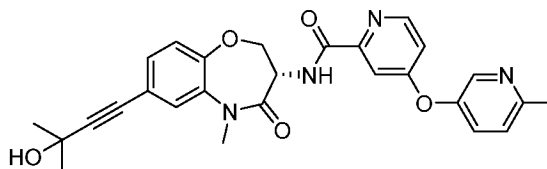
Метод 3. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,30–7,23 (м, 2H), 7,14–7,07 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,86 (дт, $J = 11,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,61 (с, 6H). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 474 (M+H) $^+$.

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-3)



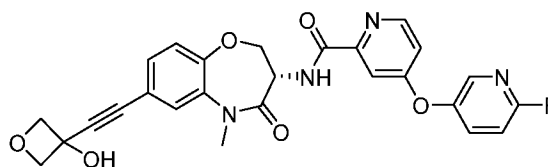
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,47 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,33 (1H, д, J 2,5 Гц, Ме-руН-2), 7,58 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,34–7,26 (3H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8, Ме-руН-4), 7,23 (1H, д, J 8,5 Гц, Ме-руН-5), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,70 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,93 (2H, д, J 5,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,31 (1H, т, J 10,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,42 (3H, с, NCH_3), 2,59 (3H, с, ру CH_3); m/z : 501 [M+H] $^+$ (обнаруженное [M+H] $^+$, 501,1776, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ требуемое [M+H] $^+$ 501,1769).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-4)



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,47 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,33 (1H, д, J 2,5 Гц, Ме-руН-2), 7,58 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,32 (1H, дд, J 8,5, 3,0 Гц, Ме-руН-4), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,22 (1H, д, J 8,5 Гц, Ме-руН-5), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,97 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,43 (3H, с, NCH_3), 2,59 (3H, с, ру CH_3), 1,63 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); m/z : 487 [M+H] $^+$, 469 [M+H-H $_2\text{O}$] $^+$ (обнаруженное [M+H] $^+$, 487,1991, $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ требуемое [M+H] $^+$ 487,1976).

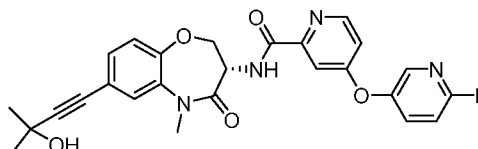
(S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-5)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,05 (1H, дд, J 2,5, 1,0 Гц, F-руН-2), 7,58 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,54 (1H, ддд, J 9,0, 6,0, 3,0 Гц, F-руН-4), 7,33–7,30 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,16 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,02 (1H, дд, J 9,0, 3,5 Гц, F-руН-5), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,94–4,92 (2H, м, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,95 (1H, с, OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -70,4; *m/z*: 505 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 505,1516, C₂₆H₂₁FN₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 505,1518).

10

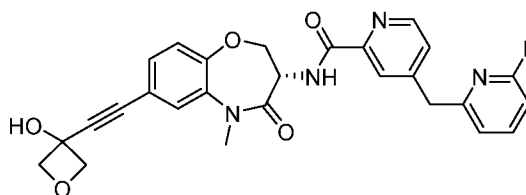
(S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-6)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-3), 8,05 (1H, дд, J 3,0, 1,0 Гц, F-руН-2), 7,58 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,53 (1H, ддд, J 9,0, 6,0, 3,0 Гц, F-руН-4), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,02 (1H, дд, J 9,0, 3,0 Гц, F-руН-5), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,71 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -70,4; *m/z*: 491 [M+H]⁺, 473 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 491,1722, C₂₆H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 491,1725).

20

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-7)

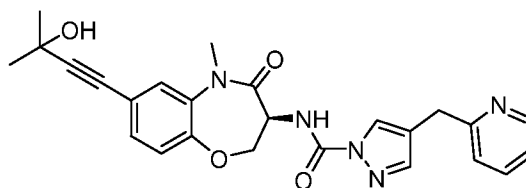


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, дд, J 5,0, 1,0 Гц, руН-6), 7,95 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,70 (1H, м, F-руН-4), 7,36 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,31–7,28 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,00 (1H, дд, J 7,5, 2,0 Гц, F-руН-3 или Н-5), 6,79 (1H, дд, J 8,0, 2,5 Гц, F-руН-3 или Н-5), 5,05 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,92 (2H, дд, J 6,5, 4,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, ддд, J 7,0, 2,0, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,11 (2H, с, руCH₂ру), 3,41 (3H, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -66,6 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 503 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 503,1724, C₂₇H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 503,1725).

25

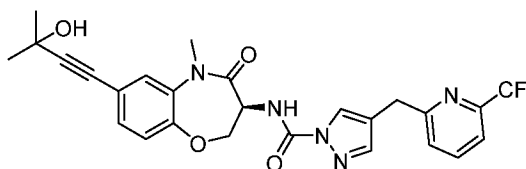
30

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-8)



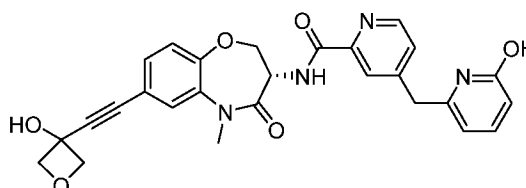
Метод 3. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,54 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,60 (тд, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,27 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (дт, $J = 9,0, 5,0$ Гц, 3H), 4,87 (дт, $J = 11,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,10 (с, 1H), 1,62 (с, 6H). ЖХ/МС: чистота 97%, МС (m/e) 460 ($M+H$) $^+$.

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-9)



Метод 3. ^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид- d_2) δ 8,00 (к, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,82 (тд, $J = 7,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,37 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,86 (дт, $J = 11,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид- d_2) δ -68,40. ЖХ/МС: чистота 95%, МС (m/e) 528 ($M+H$) $^+$.

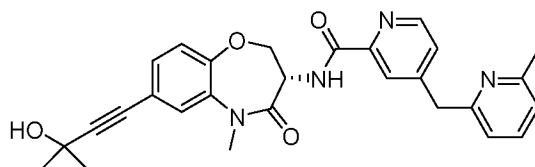
(S)-N-(7-((3-гидроксиксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-гидроксипиридин-2-ил)метил)пиколинамид (I-10)



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-3), 7,51 (1H, д, J 2,0 Гц, оксобензоксазепинН-6), 7,49 (1H, дд, J 9,0, 7,0 Гц, (ОН)-руН-4), 7,42 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,37 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепинН-8), 7,93 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,20 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,40 (1H, д, J 9,0 Гц, (ОН)-руН-3 или Н-5), 6,20 (1H, д, J 7,0 Гц, (ОН)-руН-3 или Н-5), 5,01 (1H, дд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,89–4,87 (2H, м, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,63 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,41 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,98 (2H, с, ру CH_2 (ОН)-ру), 3,41 (3H, с, NCH_3); m/z : 501 [$M+H$] $^+$ (обнаруженное [$M+H$] $^+$, 501,1776, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ требуемое [$M+H$] $^+$ 501,1769).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиколинамид

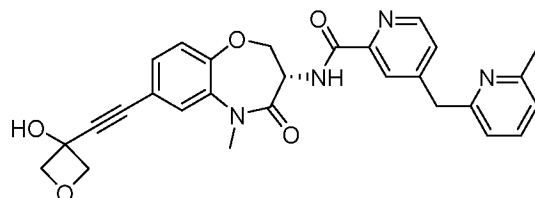
(I-11)



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,97 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,48 (1H, т, J 8,0 Гц, Ме-руН-4), 7,33 (1H, дд, J 5,0, 1,5 Гц, руН-5), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,01 (1H, д, J 8,0 Гц, Ме-руН-3 или Н-5), 6,88 (1H, д, J 8,0 Гц, Ме-руН-3 или Н-5), 5,05 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,71 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,16 (2H, с, ру CH_2 ру), 3,42 (3H, с, NCH_3), 2,53 (3H, с, ру CH_3), 1,62 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); m/z : 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 467 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ (обнаруженное $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485,2182, $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ требуемое $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,2183).

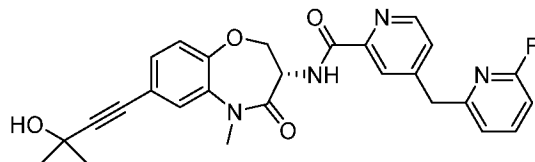
(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;

(I-12)



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, д, J Гц, руН-6), 7,96 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,49 (1H, т, J 7,5 Гц, МеруН-4), 7,33 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,31–7,29 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,01 (1H, д, J 7,5 Гц, МеруН-3 или Н-5), 6,89 (1H, д, J 7,5 Гц, МеруН-3 или Н-5), 5,06 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,94–4,92 (2H, м, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,16 (2H, с, ру CH_2 ру), 3,42 (3H, с, NCH_3), 2,53 (3H, с, ру CH_3); m/z : 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаруженное $[\text{M}+\text{H}]^+$, 499,1972, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ требуемое $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,1976).

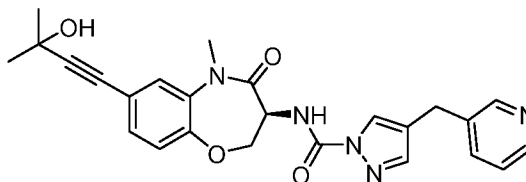
(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-13)



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,86 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,52 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,96 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,70 (1H, к, J 8,0 Гц, F-руН-4), 7,36 (1H, дд, J 5,0, 3,0 Гц, руН-5), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,00 (1H, дд, J 7,5, 2,5 Гц, F-руН-3 или Н-5), 6,80 (1H, дд, J 8,0, 3,0 Гц, F-руН-3 или Н-5), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2),

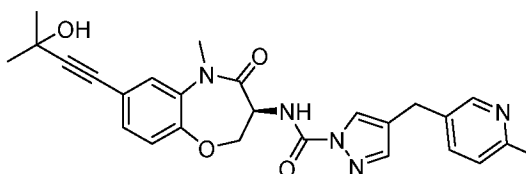
4,13, 10 (2H, 2d AB system, J 11,0 Гц, pyCH_2py), 3,42 (3H, с, NCH_3), 1,62 (6H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$); m/z : 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаруженное $[\text{M}+\text{H}]^+$, 489,1944, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$ требуемое $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,1933).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-14)



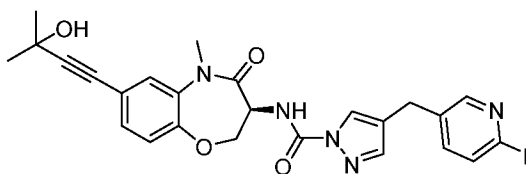
Метод 3. ^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид- d_2) δ 8,53–8,42 (каж.м, 2H), 7,95–7,87 (м, 2H), 7,56–7,49 (м, 2H), 7,32 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,31–7,22 (м, 2H), 7,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,86 (дт, J = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 11,2, 9,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 442 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$) $^+$.

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-15)



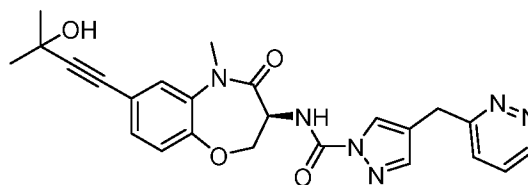
^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид- d_2) δ 8,34 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,87 (к, J = 0,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,0, 2,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 2,0, 0,4 Гц, 1H), 7,30 (дд, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,2, 0,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,86 (дт, J = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 11,2, 9,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ЖХМС: чистота 97%, МС (m/e) 474 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-16)



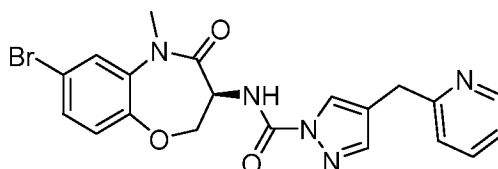
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,08–8,03 (м, 1H), 7,97 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,87 (к, J = 0,9 Гц, 1H), 7,60–7,50 (м, 1H), 7,45 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,31–7,24 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J = 8,4, 3,0, 0,6 Гц, 1H), 4,86 (дт, J = 11,3, 7,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,30 (дд, J = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,61 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -70,88 (д, J = 5,9 Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (m/e) 478 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-17)



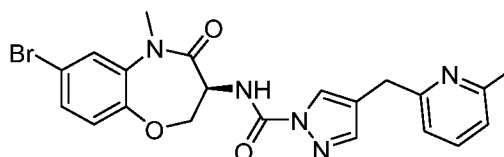
Метод 3. ^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид- d_2) δ 9,07 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45 (дд, $J = 8,9, 4,8$ Гц, 1H), 7,39–7,27 (м, 3H), 7,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,86 (дт, $J = 10,8, 7,1$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 9,7, 7,3$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ЖХ/МС: чистота 95%, МС (m/e) 443 (M-H₂O+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-18)



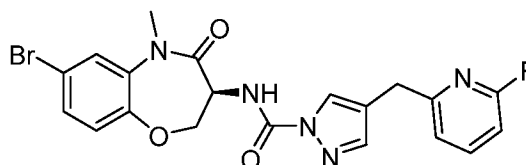
Метод 2. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,54 (дт, $J = 4,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,99–7,92 (м, 2H), 7,60 (тд, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,39–7,31 (м, 2H), 7,14 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 7,07 (дд, $J = 8,2, 0,6$ Гц, 1H), 4,89 (дт, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 457 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-19)



Метод 2. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,33 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,16 (к, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,86 (дд, $J = 7,9, 3,5$ Гц, 1H), 4,58 (дд, $J = 9,9, 7,5$ Гц, 1H), 4,45 (ддд, $J = 11,1, 9,9, 1,1$ Гц, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,75 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 471 (M+H)⁺.

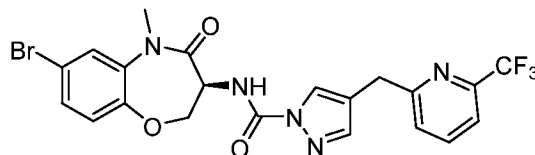
(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-20)



Метод 2. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,97 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,68 (тд, $J = 8,2, 7,3$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,38–7,30 (м, 2H), 7,06 (дд, $J = 8,1, 0,6$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J = 7,4, 2,4$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,87 (дт, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 9,8, 7,4$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 9,8, 7,4$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H).

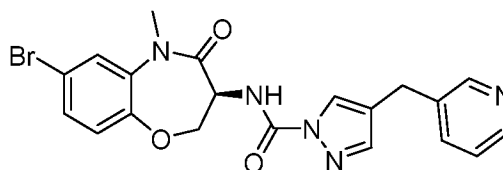
= 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,40 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -66,96 (д, *J* = 8,0 Гц). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 475 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-21)



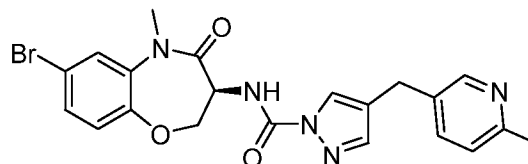
Метод 2. ¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 8,00 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,82 (тд, *J* = 7,8, 0,7 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,59–7,53 (м, 1H), 7,42 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,42–7,34 (м, 2H), 7,11 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,88 (дт, *J* = 11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,30 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,40. ЖХ/МС: чистота 95%, МС (m/e) 525 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-22)



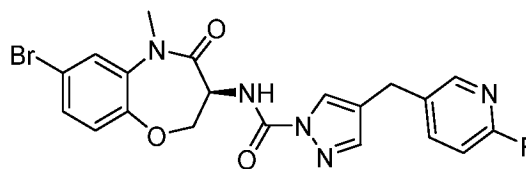
Метод 2. ¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 8,49 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,47 (дд, *J* = 4,9, 1,6 Гц, 1H), 7,93–7,84 (м, 2H), 7,58–7,53 (м, 1H), 7,52 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,43 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J* = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,27 (ддд, *J* = 7,9, 4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,87 (дт, *J* = 11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J* = 9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 457 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-23)



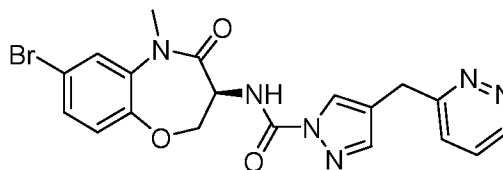
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,35 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,85 (каж.к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,45 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,38–7,31 (м, 3H), 7,07 (каж.дд, *J* = 7,9, 0,9 Гц, 2H), 4,87 (дт, *J* = 11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J* = 9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,51 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 94%, МС (m/e) 472 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-24)



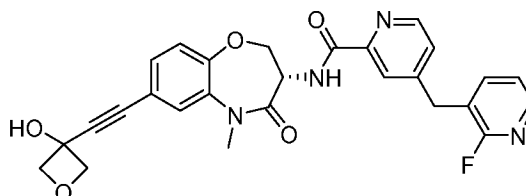
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,06 (ддд, $J = 2,6, 1,2, 0,6$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,87 (к, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,60–7,51 (м, 1H), 7,45 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,38–7,31 (м, 2H), 7,11–7,03 (м, 1H), 6,86 (ддд, $J = 8,3, 3,0, 0,7$ Гц, 1H), 4,87 (дт, $J = 11,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 9,8, 7,4$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -70,85 (д, $J = 5,7$ Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (m/e) 475 ($M+H$) $^+$.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-25)



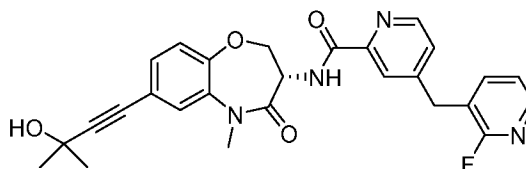
Метод 2. ^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 9,06 (дд, $J = 4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,02 (к, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,48–7,31 (м, 4H), 7,11 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,88 (дт, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 4,22 (д, $J = 0,8$ Гц, 2H), 3,41 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 97%, МС (m/e) 458 ($M+H$) $^+$.

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-26)



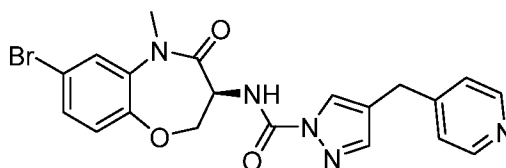
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 8,11 (1H, дт, J 5,0, 1,0 Гц, ФруН-4), 7,92 (1H, уш.с, руН-3), 7,55 (1H, ддд, J 9,5, 7,5, 2,0 Гц, ФруН-6), 7,31–7,26 (3H, м, руН-5, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,14 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,15–7,12 (1H, м, ФруН-5), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, дд, J 6,5, 4,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80–4,48 (2H, м, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,02 (2H, с, ру CH_2 Фру), 3,41 (3H, с, NCH_3); ^{19}F ЯМР (380 МГц, CDCl_3) δ -71,1 (д, J 9,5 Гц); m/z : 503 [$M+H$] $^+$ (обнаруженное [$M+H$] $^+$, 503,1746, $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_5$ требуемое [$M+H$] $^+$ 503,1725).

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-27)



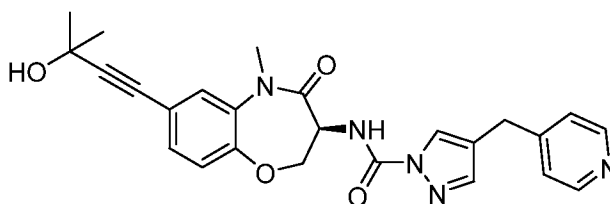
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 8,11 (1H, уш.д, J 4,5 Гц, ФруН-6), 7,92 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,54 (1H, ддд, J 9,5, 7,5, 2,0 Гц, ФруН-4), 7,28–7,25 (3H, м, руН-5, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,15–7,11 (2H, м, ФруН-5, оксобензоксапинН-9), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,02 (2H, с, руCH₂Фру), 3,41 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂ОН); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -71,1 (д, J 9,5 Гц); m/z: 489 [M+H]⁺, 471 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1938, C₂₇H₂₅FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 489,1933).

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-28)



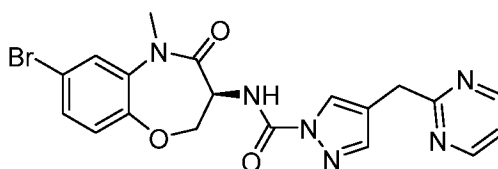
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 8,52–8,46 (м, 2H), 7,93 (к, J = 0,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,39 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,17–7,13 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,88 (дт, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ЖХ/МС: чистота 99%, МС (m/e) 457 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-29)



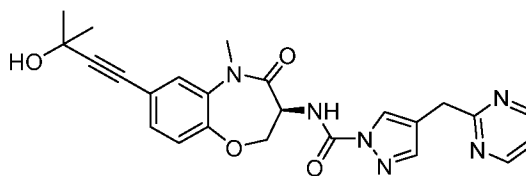
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 8,53 (с, 2H), 7,96–7,90 (м, 2H), 7,51 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,18–7,11 (м, 3H), 4,87 (дт, J = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 9,7, 7,3 Гц, 1H), 4,32 (дд, J = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ЖХ/МС: чистота 98%, МС (m/e) 460 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-30)



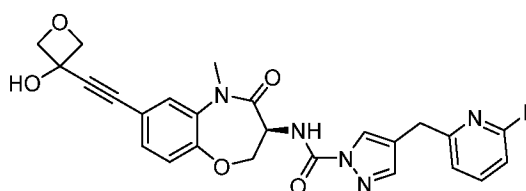
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 8,65 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,04 (каж.к, J = 0,9 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,36 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,87 (дт, J = 11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 9,8, 7,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, J = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,39 (с, 3H). ЖХМС: чистота 96%, МС (m/e) 457/459 (M+H)⁺.

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-31)



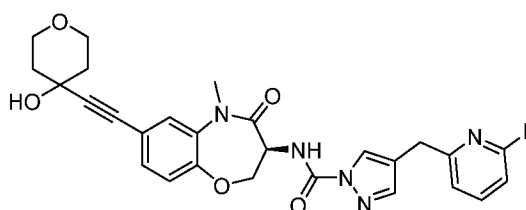
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,66 (д, *J* = 4,9 Гц, 2H), 8,05 (каж.к, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J* = 4,8, 1,9 Гц, 2H), 7,14 (т, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,12–7,08 (м, 1H), 4,85 (дт, *J* = 11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,28 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,02 (с, 1H), 1,60 (с, 6H). ЖХМС: чистота 99%, МС (*m/e*) 461 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-32)



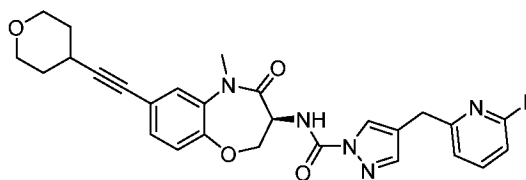
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,97 (каж.к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,72 (тд, *J* = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, *J* = 7,4, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 6,78 (кажд, *J* = 8,1, 2,9 Гц, 1H), 4,93–4,82 (м, 3H), 4,76–4,67 (м, 3H), 4,32 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,71 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,27 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 98%, МС (*m/e*) 492 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-33)



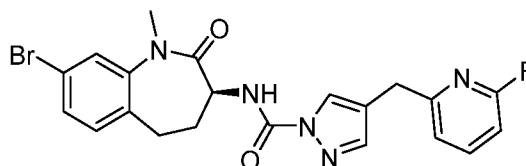
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,97 (каж.к, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,72 (тд, *J* = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,35–7,31 (м, 2H), 7,16 (дд, *J* = 8,2, 0,5 Гц, 1H), 7,05 (ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,82–6,73 (каж.м, 1H), 4,86 (дт, *J* = 11,3, 7,2 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,31 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,92–3,86 (м, 2H), 3,68 (ддд, *J* = 11,8, 9,0, 2,9 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,22 (с, 1H), 2,04–1,98 (м, 2H), 1,84 (ддд, *J* = 13,0, 9,1, 4,0 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,27 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (*m/e*) 520 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-34)



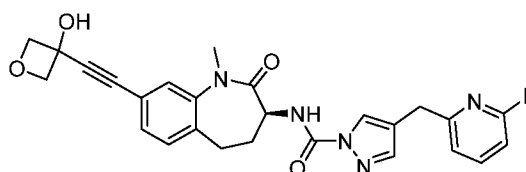
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 7,97 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,72 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,33–7,24 (м, 2H), 7,13 (дд, *J* = 8,2, 0,4 Гц, 1H), 7,05 (ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,78 (ддд, *J* = 8,2, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,85 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,2, 9,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,92–3,88 (м, 2H), 3,50 (ддд, *J* = 11,7, 8,9, 2,9 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,84 (тт, *J* = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 1,93–1,86 (м, 2H), 1,79–1,67 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-d₂) δ -68,27 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 91%, МС (м/е) 504 (M+H)⁺.

- 10 **(S)-N-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-35)**



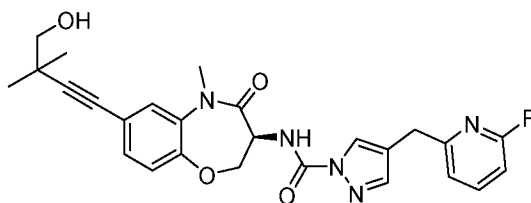
- 15 ¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 7,97 (каж.к, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,71 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,56 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,41–7,33 (м, 2H), 7,17 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,78 (ддд, *J* = 8,2, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,40 (дт, *J* = 11,4, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,91–2,76 (м, 1H), 2,78–2,52 (м, 2H), 2,12–2,00 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-d₂) δ -68,34 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 94%, МС (м/е) 472/474 (M+H)⁺.

- 20 **(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-36)**



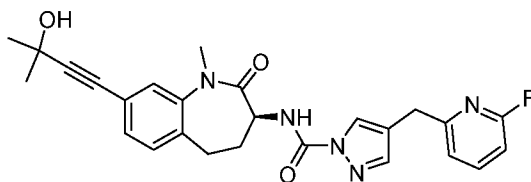
- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,68 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,30–7,25 (м, 2H), 7,25–7,18 (м, 1H), 7,04–6,94 (м, 1H), 6,76 (ддд, *J* = 8,1, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,93 (дд, *J* = 6,6, 0,8 Гц, 2H), 4,79 (дд, *J* = 6,6, 0,9 Гц, 2H), 4,45 (дт, *J* = 11,4, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,75–2,60 (м, 2H), 2,14–2,04 (м, 1H), 2,03 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -67,08 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (м/е) 490 (M+H)⁺.

- 30 **(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-37)**



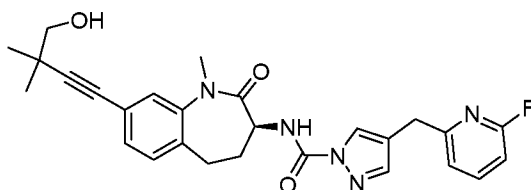
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 7,98 (каж.к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,72 (каж.тд, *J* = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,33–7,22 (м, 2H), 7,16–7,06 (м, 1H), 7,05 (ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,78 (ддд, *J* = 8,2, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,84 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,48 (д, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,83 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 1,29 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-d₂) δ -68,27 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 98%, МС (m/e) 492 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-38)



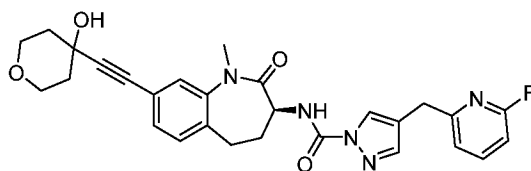
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 7,97 (т, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,71 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,28–7,23 (м, 3H), 7,04 (ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,6 Гц, 1H), 6,77 (ддд, *J* = 8,2, 2,9, 0,6 Гц, 1H), 4,39 (дт, *J* = 11,4, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,96–2,81 (м, 1H), 2,75–2,60 (м, 2H), 2,12–1,98 (м, 1H), 1,59 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-d₂) δ -68,35 (д, *J* = 8,1 Гц). ЖХМС: чистота 95%, МС (m/e) 476 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-39)



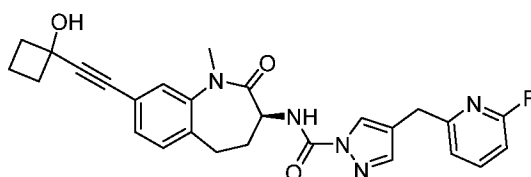
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-d₂) δ 7,97 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,71 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,28–7,18 (м, 3H), 7,04 (ддд, *J* = 7,4, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 6,77 (ддд, *J* = 8,1, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,38 (дт, *J* = 11,5, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,48 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,95–2,81 (м, 1H), 2,73–2,58 (м, 2H), 2,09–2,01 (м, 1H) (тд, *J* = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 1,82 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,29 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-d₂) δ -68,35 (д, *J* = 8,3 Гц). ЖХМС: чистота 94%, МС (m/e) 490 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-40)



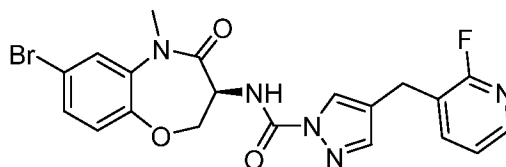
^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид- d_2) δ 7,97 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 1H), 7,56 (каж.м, 1H), 7,32–7,20 (м, 3H), 7,04 (дд, $J = 7,4, 2,5$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,39 (дт, $J = 11,5, 7,3$ Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,90–3,86 (м, 1H), 3,68 (ддд, $J = 11,8, 9,1, 2,9$ Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 3H), 2,13–1,95 (м, 3H), 1,90–1,82 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид- d_2) δ -68,30 (д, $J = 8,5$ Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (m/e) 518 (M+H) $^+$.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-41)



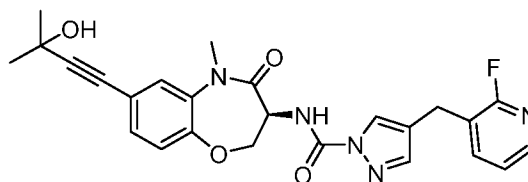
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,97 (к, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67 (тд, $J = 8,2, 7,4$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,22–7,15 (м, 1H), 6,98 (дд, $J = 7,5, 2,4$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J = 8,2, 2,9$ Гц, 1H), 4,45 (дт, $J = 11,0, 7,3$ Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,94–2,81 (м, 1H), 2,75–2,59 (м, 2H), 2,59–2,44 (м, 2H), 2,40–2,24 (м, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,11–2,03 (м, 1H), 1,94–1,81 (м, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -67,09 (д, $J = 8,1$ Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (m/e) 488 (M+H) $^+$.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-42)



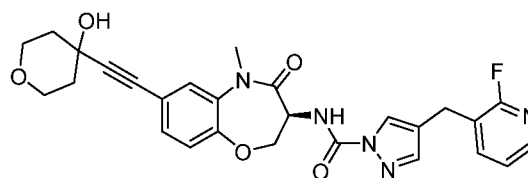
^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,09 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,55 (ддд, $J = 9,7, 7,4, 1,9$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,39–7,31 (м, 2H), 7,12 (ддд, $J = 7,1, 4,9, 1,7$ Гц, 1H), 4,88 (дт, $J = 11,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 9,8, 7,4$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ- d) δ 168,47, 162,93, 149,10 (д, $J = 14,4$ Гц), 146,01 (д, $J = 14,6$ Гц), 143,07, 140,69 (д, $J = 5,3$ Гц), 137,52, 130,71, 127,14, 126,49, 124,57, 121,99 (д, $J = 30,7$ Гц), 121,78 (д, $J = 4,4$ Гц), 121,30, 118,23, 77,27, 50,16, 35,65, 23,71. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ- d) δ -71,94. ЖХМС: чистота 96%, МС (m/z) 474/476 (M+H) $^+$.

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-43)



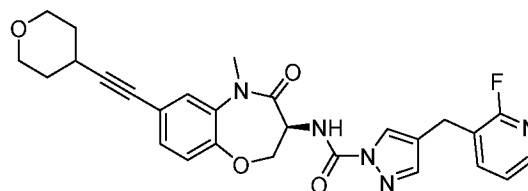
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,06 (д, *J* = 4,7 Гц, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,52 (т, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26–7,20 (м, 2H), 7,12–7,05 (м, 2H), 4,84 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 1,58 (с, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,40, 162,80, 160,42, 149,79, 148,93, 145,81 (д, *J* = 14,4 Гц), 142,96, 140,69 (д, *J* = 5,0 Гц), 135,98, 130,94, 127,09, 126,52, 123,06, 121,95 (д, *J* = 30,6 Гц), 121,72 (д, *J* = 4,2 Гц), 121,16, 120,58, 94,89, 80,41, 77,11, 65,42, 50,03, 35,55, 31,42, 23,57. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,07. ЖХМС: чистота 97%, МС (*m/z*) 478 (M+H)⁺.

10 **(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-44)**



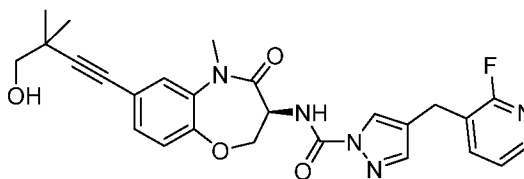
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,05 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,95 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,52 (ддд, *J* = 9,5, 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,29–7,23 (м, 2H), 7,14–7,05 (м, 2H), 6,19 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 5,77 (д, *J* = 16,0 Гц, 1H), 4,84 (дт, *J* = 11,3, 7,3 Гц, 1H), 4,64 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,96–3,82 (м, 2H), 3,79 (с, 2H), 3,76–3,56 (м, 4H), 3,38 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,47, 162,88, 160,50, 150,08 (д, *J* = 15,7 Гц), 149,03, 145,88 (д, *J* = 14,5 Гц), 143,04, 140,74 (д, *J* = 5,4 Гц), 136,19, 131,13, 127,12, 126,65, 123,25, 121,99 (д, *J* = 30,5 Гц), 121,76 (д, *J* = 4,4 Гц), 121,29, 120,24, 107,45, 92,79, 92,55, 83,34, 82,77, 77,19, 69,29, 66,07, 64,87, 63,47, 50,10, 39,99, 37,35, 35,62, 23,66. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,03. ЖХМС: чистота 95%, МС (*m/z*) 520 (M+H)⁺.

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-45)



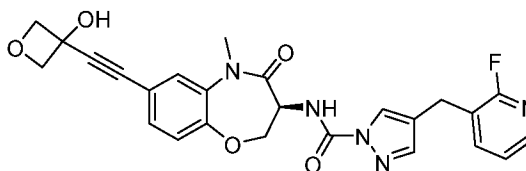
25 ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,07 (с, 1H), 7,96 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,52 (т, *J* = 9,9 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,28–7,21 (м, 2H), 7,13–7,05 (м, 2H), 4,85 (дт, *J* = 11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,28 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,92 (ддд, *J* = 11,6, 5,4, 3,7 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,52 (ддд, *J* = 11,7, 8,8, 2,9 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,82 (тт, *J* = 8,5, 4,1 Гц, 1H), 1,96–1,83 (м, 2H), 1,74 (дтд, *J* = 12,8, 8,8, 3,7 Гц, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,37, 162,79, 160,41, 149,51, 145,82 (д, *J* = 14,5 Гц), 142,87, 140,52 (д, *J* = 5,3 Гц), 135,94, 130,91, 126,99, 126,40, 122,96, 122,05, 121,72–121,49 (м), 121,36, 121,11, 93,17, 79,97, 77,13, 66,38, 50,03, 35,45, 32,13, 26,81, 23,55. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -71,95. ЖХМС: чистота 98%, МС (*m/z*) 504 (M+H)⁺.

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-46)



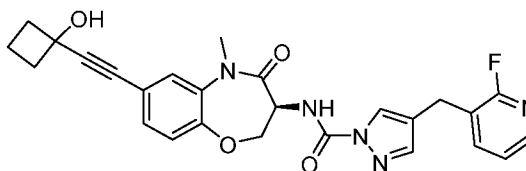
5 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,10–8,03 (м, 1H), 7,96 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,52 (ддд, $J = 9,6, 7,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,28–7,18 (м, 2H), 7,12–7,06 (м, 2H), 4,84 (дт, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 9,7, 7,3$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,29 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,50, 162,92, 160,54, 149,64, 149,01, 145,95 (д, $J = 14,5$ Гц), 143,00, 140,65 (д, $J = 5,3$ Гц), 136,07, 131,04, 127,12, 126,53, 123,09, 122,18, 121,83–121,65 (м), 121,49, 121,24, 93,30, 80,10, 77,26, 66,51, 50,16, 35,58, 32,26, 26,94, 23,68. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -71,97. ЖХМС: чистота 96%, МС (m/z) 492 (M+H) $^+$.

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-47)



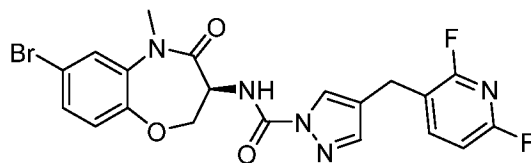
15 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,10–8,03 (м, 1H), 7,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,58–7,51 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,29–7,24 (м, 1H), 7,16–7,08 (м, 2H), 4,94–4,90 (м, 2H), 4,87 (дт, $J = 11,3, 7,3$ Гц, 1H), 4,81–4,77 (м, 2H), 4,67 (дд, $J = 9,7, 7,3$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,40 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,37, 162,80, 160,42, 150,35, 148,95, 145,81 (д, $J = 14,5$ Гц), 145,37 (д, $J = 14,3$ Гц), 142,96, 140,64 (д, $J = 5,3$ Гц), 136,17, 133,20, 131,00, 127,03, 126,58, 123,28, 121,90 (д, $J = 30,5$ Гц), 121,67 (д, $J = 4,4$ Гц), 121,57 (д, $J = 4,4$ Гц), 121,20, 119,58, 88,93, 84,60, 77,11, 67,38, 50,02, 35,54, 23,58. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -72,04. ЖХМС: чистота 95%, МС (m/z) 492,6 (M+H) $^+$.

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-48)



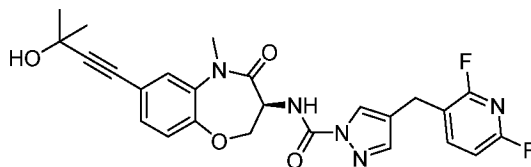
25 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,07 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,53 (ддд, $J = 9,5, 7,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,30–7,26 (м, 2H), 7,13–7,08 (м, 2H), 4,86 (дт, $J = 11,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,58–2,45 (м, 2H), 2,40–2,26 (м, 2H), 1,94–1,80 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,37, 162,80, 160,42, 149,90, 148,91, 145,83 (д, $J = 14,6$ Гц), 142,91, 140,58 (д, $J = 5,3$ Гц), 136,01, 130,98, 127,02, 126,54, 123,07, 121,89 (д, $J = 30,7$ Гц), 121,63 (д, $J = 4,4$ Гц), 121,14, 120,52, 93,47, 81,79, 77,12, 68,19, 50,03, 38,55, 35,50, 23,55, 12,98. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -71,98. ЖХМС: чистота 98%, МС (m/z) 490,6 (M+H) $^+$.

(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2,6-дифторпиридин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-49)



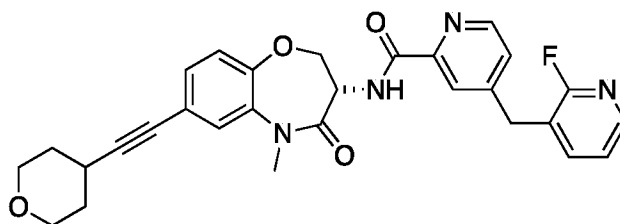
5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,54–8,47 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (дт, $J = 9,9, 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,43 (дд, $J = 8,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,11–7,07 (м, 1H), 4,74–4,61 (м, 2H), 4,48–4,35 (м, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,27 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆) δ 168,76, 161,97–159,22 (м), 158,38 (д, $J = 13,7$ Гц), 149,36, 149,18, 147,11 (дд, $J = 7,8, 5,5$ Гц), 143,27, 138,48, 130,33, 127,88, 126,75, 124,93, 121,79, 119,49 (дд, $J = 28,0, 5,5$ Гц), 117,79, 107,19 (дд, $J = 34,3, 5,4$ Гц), 76,09, 50,62, 35,27, 22,24. ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -72,95 (ддд, $J = 10,9, 7,9, 2,5$ Гц), -73,77 (т, $J = 11,0$ Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (*m/z*) 492/494 (*M*+H)⁺.

(S)-4-((2,6-дифторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-50)



15 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,63 (дт, $J = 9,5, 7,8$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,28–7,22 (м, 2H), 7,14–7,07 (м, 1H), 6,75 (дд, $J = 8,0, 2,9$ Гц, 1H), 4,85 (дт, $J = 11,2, 7,2$ Гц, 1H), 4,67 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 1,61 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 168,36, 160,80 (дд, $J = 122,8, 13,8$ Гц), 158,35 (дд, $J = 123,2, 14,0$ Гц), 149,83, 148,86, 144,76 (дд, $J = 7,6, 5,3$ Гц), 142,75, 135,97, 132,09 (д, $J = 10,0$ Гц), 130,94, 128,51 (д, $J = 12,1$ Гц), 126,98, 126,51, 123,03, 121,04, 120,54, 118,19 (дд, $J = 28,4, 6,0$ Гц), 106,23 (дд, $J = 34,4, 5,7$ Гц), 94,74, 80,48, 77,09, 65,51, 50,04, 35,50, 31,39, 22,67. ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -71,01 (т, $J = 9,7$ Гц), -71,98 (т, $J = 10,5$ Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (*m/z*) 496 (*M*+H)⁺.

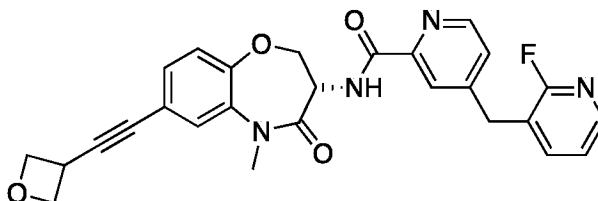
(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-51)



30 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1H, д, $J = 7,5$ Гц, NH), 8,51 (1H, дд, $J = 5,0, 0,5$ Гц, руН-6), 8,10 (1H, дт, $J = 4,5, 1,5$ Гц, ФруН-4 или Н-6), 7,92 (1H, уш.д, $J = 1,0$ Гц, руН-3), 7,53 (ддд, $J = 9,5, 7,5, 2,0$ Гц, ФруН-4 или Н-6), 7,27–7,24 (3H, м, руН-5, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,13–7,10 (1H, м, руН-5), 7,10 (1H, д, $J = 8,5$ Гц, оксобензоксазепинН-9), 5,03 (1H, дт, $J = 11,5, 7,5$ Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,69 (1H, дд, $J = 9,5, 7,5$ Гц, 1H

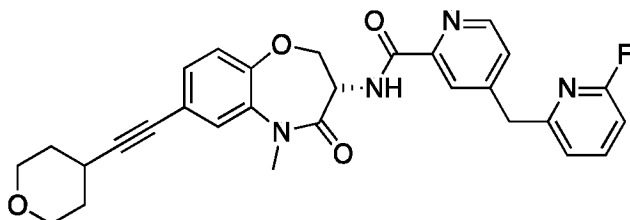
оксобензоксазапинН-2), 4,27 (1Н, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,01 (2Н, с, руCH₂Фру), 3,94 (2Н, ддд, J 11,5, 5,5, 4,0 Гц, 2Н пиранН-2, Н-6), 3,53 (2Н, ддд, J 11,5, 9,0, 3,0 Гц, 2Н пиранН-2, Н-6), 3,41 (3Н, с, NCH₃), 2,85–2,80 (1Н, м, пиранН-4), 1,94–1,87 (2Н, м, 2Н пиранН-3, Н-5), 1,79–1,71 (2Н, м, 2Н пиранН-3, Н-5); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -77,1 (д, J 9,5 Гц); m/z: 516 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 515,2092, C₂₉H₂₇FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 515,2089).

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-52)



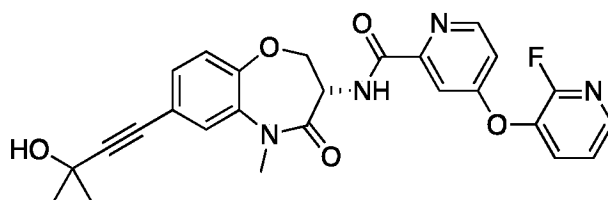
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1Н, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1Н, д, J 5,0 Гц, руН-6), 8,11 (1Н, дт, J 4,5, 1,5 Гц, ФруН-4 или Н-6), 7,92 (1Н, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,54 (1Н, ддд, J 9,5, 7,5, 2,0 Гц, ФруН-4 или Н-6), 7,28–7,24 (3Н, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8, руН-5), 7,14–7,11 (1Н, м, ФруН-5), 7,12 (1Н, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 5,04 (1Н, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,88 (2Н, дд, J 8,5, 5,5 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2Н, дд, J 7,5, 5,5 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1Н, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,28 (1Н, дд, J 11,0, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,10–4,04 (1Н, м, оксетанН-3), 4,02 (2Н, с, руCH₂ру), 3,41 (3Н, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -71,1 (д, J 9,5 Гц); m/z: 488 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,1780, C₂₇H₂₃FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 487,1776).

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-53)



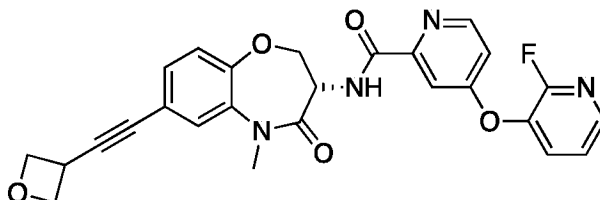
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1Н, д, J 7,0 Гц, NH), 8,51 (1Н, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,95 (1Н, дд, J 2,0, 1,0 Гц, руН-3), 7,72–7,66 (1Н, м, ФруН-4), 7,34 (1Н, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,27–7,24 (2Н, м, 2Н оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,10 (1Н, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,99 (1Н, дд, J 7,5, 2,5 Гц, ФруН-3 или Н-5), 4,78 (1Н, дд, J 8,0, 2,5 Гц, ФруН-3 или Н-5), 5,04 (1Н, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1Н, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,27 (1Н, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,10 (2Н, с, руCH₂Фру), 3,94 (2Н, ддд, J 11,5, 5,5, 3,5 Гц, 2Н пиранН-2, Н-6), 3,54 (2Н, ддд, J 11,5, 8,5, 3,0 Гц, 2Н пиранН-2, Н-6), 3,43 (3Н, с, NCH₃), 2,87–2,81 (1Н, м, пиранН-4), 1,94–1,88 (2Н, м, 2Н пиранН-3, Н-5), 1,80–1,71 (2Н, м, 2Н пиранН-3, Н-5); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -66,6 (д, 8,0 Гц); m/z: 516 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 515,2094, C₂₉H₂₇FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 515,xxxx).

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-54)



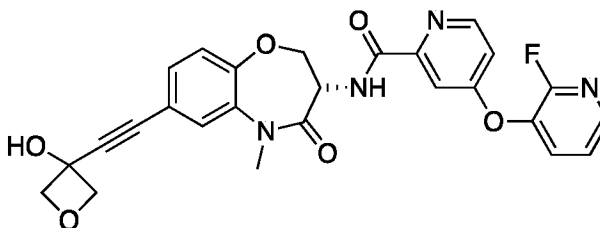
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,11 (1H, ддд, J 5,0, 2,0, 1,5 Гц, ФруН-6), 7,59 (1H, ддд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, ФруН-4), 7,54 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,28–7,25 (3H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8, ФруН-5), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,97 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,00 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); m/z: 492 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 491,1729, C₂₆H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 491,1725).

10 **(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-55)**



ИК (пленка) ν 3363, 2958, 2881, 1665, 1590, 1574, 1505, 1452, 1363, 1300, 1236, 1178, 1103, 979, 915, 840, 732 см⁻¹; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дт, J 5,0, 1,5 Гц, ФруН-6), 7,59 (1H, ддд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, ФруН-4), 7,56 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,29–7,25 (3H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8, ФруН-5), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,97 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,87 (2H, дд, J 8,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, дд, J 7,0, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,10–4,02 (1H, м, оксетанН-3), 3,42 (3H, с, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 164,7, 163,2, 155,6 (д, J 242,0 Гц), 151,7, 150,4, 149,9, 144,0 (д, J 13,5 Гц), 136,2, 136,1 (д, J 27,0 Гц), 133,0 (д, J 3,0 Гц), 130,8, 126,4, 123,1, 122,6 (д, J 4,5 Гц), 120,6, 113,9, 109,7, 89,0, 82,7, 77,1, 77,0, 49,4, 35,4, 26,4; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); m/z: 489 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1569, C₂₆H₂₁FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 489,1569).

25 **(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-56)**

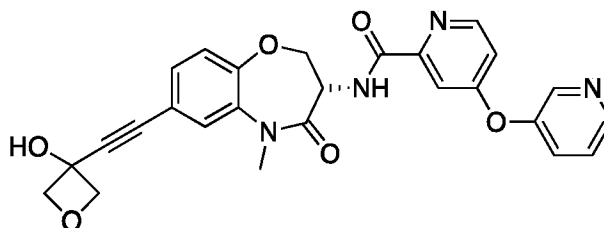


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дт, J 5,0, 1,5 Гц, ФруН-6), 7,59 (1H, ддд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, ФруН-4), 7,56 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,32–7,24 (3H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8, ФруН-3), 7,14 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,97 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц,

руН-5), 5,02 (1Н, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,92 (2Н, д, J 7,0 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2Н, дд, J 7,0, 0,5 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1Н, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,30 (1Н, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 3,42 (3Н, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 505 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 505,1502, C₂₆H₂₁FN₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 505,1518).

5

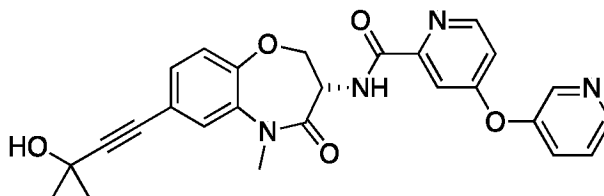
(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид (I-57)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1Н, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1Н, дд, J 4,5, 1,5 Гц, ОруН-6), 8,49 (1Н, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,45 (1Н, д, J 2,5 Гц, ОруН-2), 7,60 (1Н, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,42 (1Н, ддд, J 8,0, 2,5, 1,5 Гц, ОруН-4), 7,37 (1Н, дд, J 8,0, 4,5 Гц, ОруН-5), 7,31–7,28 (2Н, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,14 (1Н, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,98 (1Н, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1Н, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,92 (2Н, д, J 7,0 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2Н, д, J 6,5 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1Н, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,30 (1Н, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 3,42 (3Н, с, NCH₃); *m/z*: 487 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,1624, C₂₆H₂₂N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 487,1612).

15

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид (I-58)



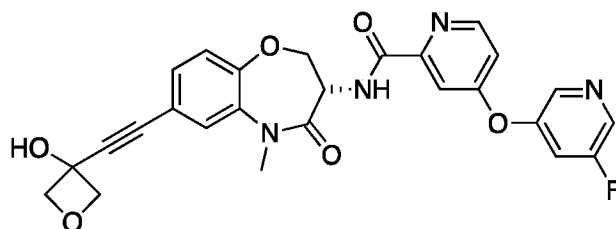
20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1Н, д, J 7,0 Гц, NH), 8,52 (1Н, дд, J 4,5, 1,5 Гц, ОруН-2 или Н-6), 8,48 (1Н, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,45 (1Н, д, J 2,5 Гц, ОруН-2 или Н-6), 7,60 (1Н, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,41 (1Н, ддд, J 8,0, 2,5, 1,5 Гц, ОруН-4 или Н-5), 7,36 (1Н, ддд, J 8,0, 4,5, 0,5 Гц, ОруН-4 или Н-5), 7,27–7,25 (2Н, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,11 (1Н, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,98 (1Н, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1Н, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1Н, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 4,28 (1Н, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазапинН-2), 3,41 (3Н, с, NCH₃), 1,61 (6Н, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 455 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 473,1833, C₂₆H₂₄N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 473,1819).

25

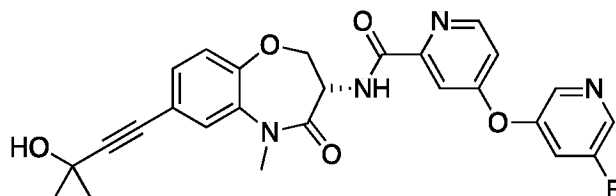
(S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-59)

30



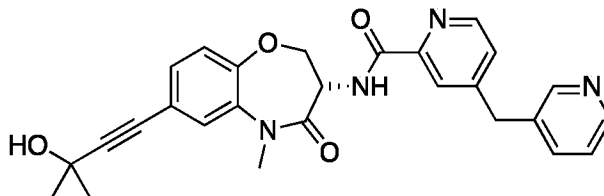
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,23 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,41 (1H, уш.с, 1H Ору), 8,30 (1H, уш.с, 1H Ору), 7,63 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,32–7,29 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,18–7,15 (1H, м, 1H Ору), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,02 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -123,3 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 505 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 505,1519, C₂₆H₂₁FN₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 505,1518).

10 **(S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-60)**



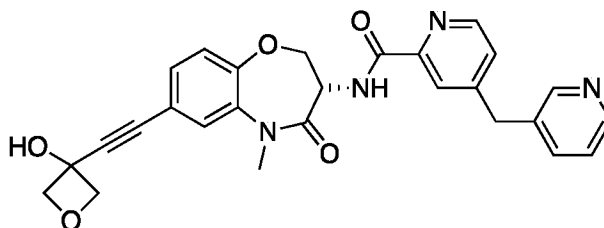
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,40 (1H, д, J 2,5 Гц, 1H Ору), 8,29 (1H, д, J 2,0 Гц, 1H Ору), 7,63 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,28–7,18 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,17 (1H, дт, J 9,0, 2,5 Гц, 1H Ору), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,02 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -123,3 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 491 [M+H]⁺, 473 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 491,1741, C₂₆H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 491,1725).

20 **(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)пиколинамид (I-61)**



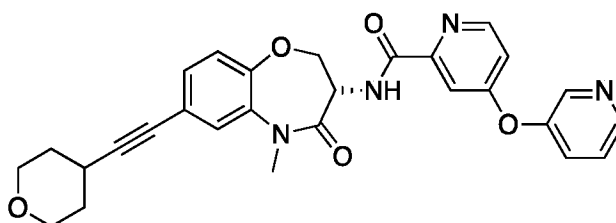
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,49 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 8,49–8,45 (2H, м, CH₂руН-2, Н-6), 7,92 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,42 (1H, уш.д, J 8,0 Гц, CH₂руН-5), 7,27–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,23–7,20 (1H, м, CH₂руН-4), 7,19 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,00 (2H, с, CH₂ру), 3,41 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 453 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 471,2020, C₂₇H₂₆N₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 471,2027).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)пиколинамид (I-62)



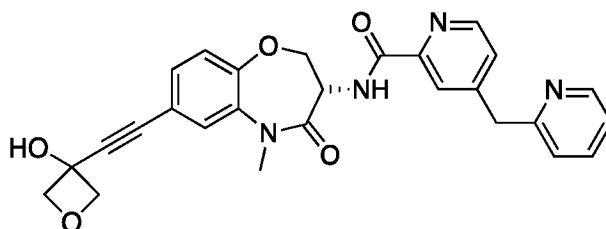
5 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,94–8,46 (2H, м, CH_2 руН-2, Н-6), 7,92 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,45 (1H, уш.д, J 8,0 Гц, CH_2 руН-5), 7,30–7,27 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,26–7,23 (1H, м, CH_2 руН-4), 7,20 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,14 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, дд, J 6,5, 2,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,01 (2H, с, CH_2 Ру), 3,40 (3H, с, NCH_3); ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3) δ 168,9, 163,9, 150,5, 150,3, 149,9, 149,4, 148,8, 148,2, 136,5, 136,4, 134,1, 110,9, 126,7, 126,5, 123,8, 123,3, 122,5, 119,4, 88,9, 84,6, 84,6, 77,2, 67,4, 49,3, 38,4, 35,4; m/z : 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаруженное $[\text{M}+\text{H}]^+$, 485,1829, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ требуемое $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485,1819).

15 **(S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид (I-63)**



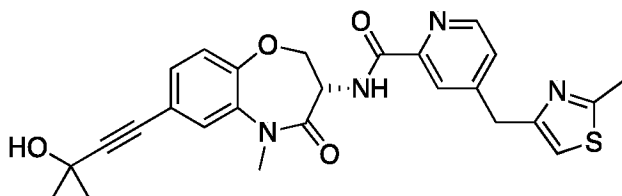
20 ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,84 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, дд, J 4,5, 1,5 Гц, ОруН-6), 8,47 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,45 (1H, д, J 2,5 Гц, ОруН-2), 7,60 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,41 (1H, ддд, J 8,5, 2,5, 1,5 Гц, ОруН-5), 7,36 (1H, дд, J 8,0, 4,5 Гц, ОруН-4), 7,62–7,24 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,09 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,97 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,93 (2H, ддд, J 13,0, 5,5, 4,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,52 (2H, ддд, J 11,5, 8,5, 3,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,42 (3H, с, NCH_3), 2,86–2,79 (1H, м, пиранН-4), 1,93–1,87 (2H, м, 2H пиранН-3, Н-5), 1,79–1,70 (2H, м, 2H пиранН-3, Н-5); m/z : 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (обнаруженное $[\text{M}+\text{H}]^+$, 499,1975, $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ требуемое $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,1976).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиколинамид (I-64)



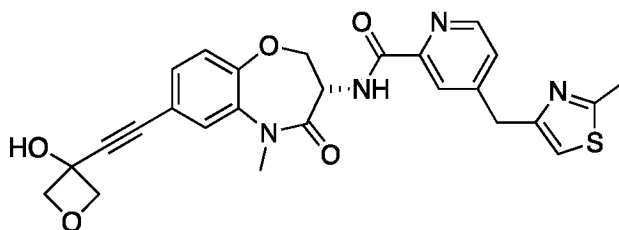
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,54–8,52 (1H, м, CH₂руН-6), 8,49 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,96 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,60 (1H, тд, J 7,5, 2,0 Гц, CH₂руН-4), 7,33 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,30–7,27 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,16–7,11 (3H, м, оксобензоксазепинН-9, CH₂руН-3, Н-5), 5,04 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, дд, J 7,0, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,18 (2H, с, CH₂ру), 3,41 (3H, с, NCH₃); *m/z*: 485 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 485,1810, C₂₇H₂₄N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 485,1819).

- 10 **(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-65)**



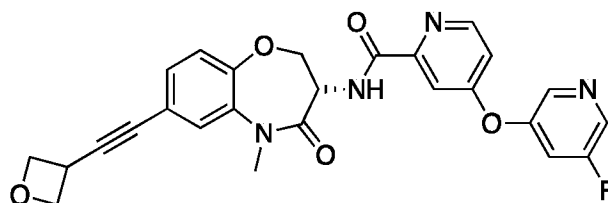
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,94 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,31 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,26–7,24 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,72 (1H, с, тиазолН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,10 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,41 (3H, с, NCH₃), 2,65 (3H, с, тиазолCH₃), 1,60 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 491 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 491,1750, C₂₆H₂₆N₄O₄S требуемое [M+H]⁺ 491,1748).

- 20 **(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-66)**



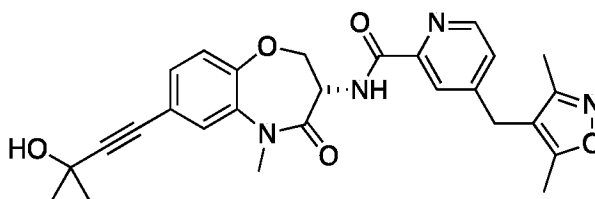
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,94 (1H, уш.д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,32 (1H, дд, J 5,0, 1,5 Гц, руН-5), 7,29–7,24 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,72 (1H, с, тиазолН-5), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,91 (2H, дд, J 6,5, 2,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,77 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,10 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,40 (3H, NCH₃), 2,65 (3H, с, тиазолCH₃); *m/z*: 505 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 505,1545, C₂₆H₂₄N₄O₅S требуемое [M+H]⁺ 505,1540).

(S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-67)



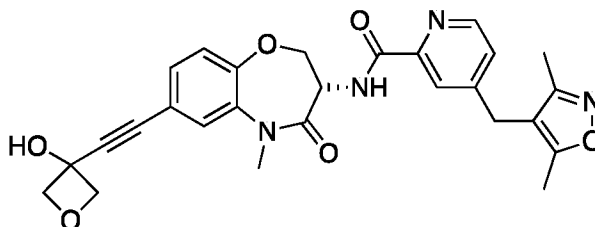
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,53 (1H, дд, J 5,5, 0,5 Гц, руН-6), 8,41 (1H, д, J 2,5 Гц, 1H Ору), 8,29 (1H, д, J 2,0 Гц, 1H Ору), 7,63 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,17 (1H, дт, J Гц, 1H Ору), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,02 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,87 (2H, дд, J 8,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, дд, J 6,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,10–4,02 (1H, м, оксетанН-3), 3,42 (3H, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -123,3 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 489 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1565, C₂₆H₂₁FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 489,1569).

(S)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-68)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, дд, J 5,0 Гц, руН-6), 7,86 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,12–7,10 (1H, м, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,70 (2H, с, CH₂изоксазол), 3,41 (3H, с, NCH₃), 2,29 (3H, с, 1 х изоксазолCH₃), 2,04 (3H, с, 1 х изоксазолCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 471 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1246, C₂₇H₂₈N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 489,1232).

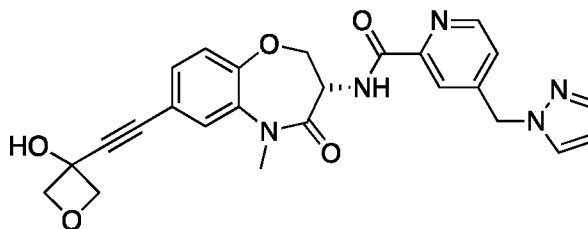
(S)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-69)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,86 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,32–7,29 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,11 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, дд, J 6,5, 2,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,91 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,71 (2H, с, CH₂изоксазол),

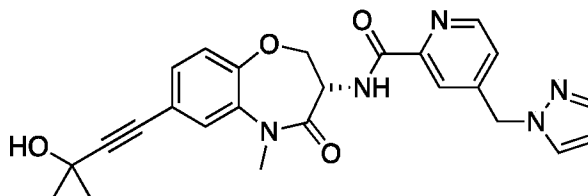
3,43 (3H, с, NCH₃), 2,29 (3H, с, 1 х изоксазолCH₃), 2,04 (3H, с, 1 х изоксазолCH₃); m/z : 525 [M+Na]⁺, 503 [M+H]⁺, 485 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 503,1924, C₂₇H₂₆N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 503,1925).

(S)-4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-70)



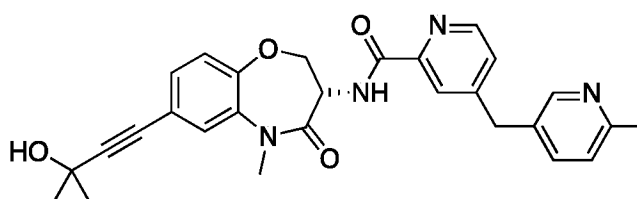
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,53 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,85 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,57 (1H, д, J 1,5 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,43 (1H, д, J 2,0 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,31–7,28 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,14 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,09 (1H, дт, J 5,0, 1,0 Гц, руН-5), 6,32 (1H, дд, J 2,5, 2,0 Гц, пиразолН-4), 5,38 (2H, с, руСН₂пиразол), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,91 (2H, дд, J 7,0, 2,0 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,77 (2H, д, J 7,0 Гц, 2Н оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазепинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃); m/z : 474 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 474,1765, C₂₅H₂₃N₅O₅ требуемое [M+H]⁺ 474,1772).

(S)-4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-71)



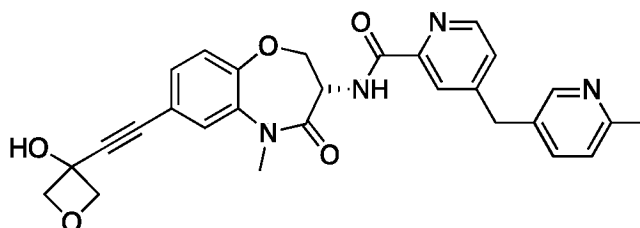
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,52 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,86 (1H, дд, J 2,0, 0,5 Гц, руН-3), 7,56 (1H, д, J 2,0 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,43 (1H, дд, J 2,5, 0,5 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,08 (1H, дт, J 5,0, 1,0 Гц, руН-5), 6,32 (1H, дд, J 2,5, 2,0 Гц, пиразолН-4), 5,37 (2H, с, руСН₂пиразол), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,07 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1Н оксобензоксазепинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1Н оксобензоксазепинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); m/z : 442 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 460,1984, C₂₅H₂₅N₅O₄ требуемое [M+H]⁺ 460,1979).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиколинамид; (I-72)



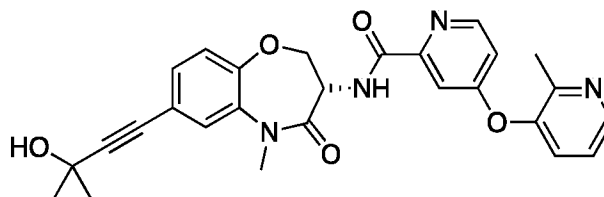
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,47 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 8,34 (1H, д, J 2,0 Гц, МеруН-2), 7,90 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,30 (1H, дд, J 8,0, 2,5 Гц, МеруН-4), 7,26–7,22 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,18 (1H, дд, J 5,0, 1,5 Гц, руН-5), 7,10 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 7,06 (1H, д, J 8,0 Гц, МеруН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,95 (2H, с, руСН₂МеРу), 3,40 (3H, с, NCH₃), 2,50 (3H, с, руСН₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂ОН); *m/z*: 486 [M+H]⁺, 468 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 485,2190, C₂₈H₂₈N₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 485,2183).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиколинамид (I-73)



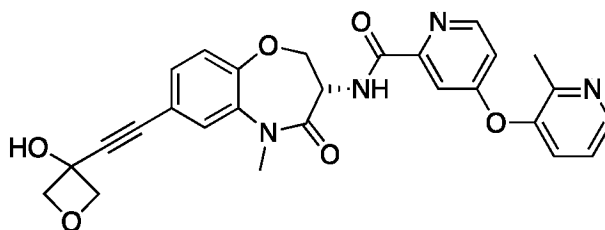
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,83 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,47 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 8,33 (1H, д, J 2,0 Гц, МеруН-2), 7,90 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,31 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, МеруН-4), 7,27–7,18 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,17 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 7,07 (1H, д, J 8,0 Гц, МеруН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,92 (2H, дд, J 6,5, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,95 (2H, с, руСН₂МеРу), 3,39 (3H, с, NCH₃), 2,51 (3H, с, руСН₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 164,0, 157,0, 150,7, 150,5, 149,1, 148,7, 147,1, 136,9, 136,4, 130,9, 130,8, 130,9, 130,8, 126,6, 126,5, 123,4, 123,3, 122,5, 119,4, 89,1, 84,6, 84,5, 77,2, 67,2, 60,4, 49,3, 37,9, 35,4, 23,8; *m/z*: 499 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 499,1997, C₂₈H₂₆N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 499,1976).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-74)



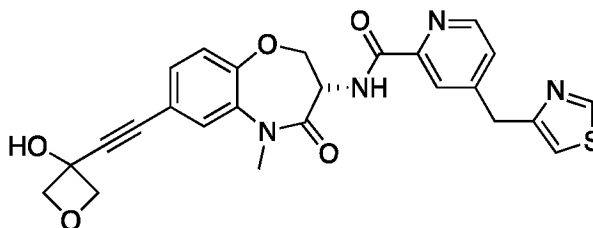
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,46 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,43 (1H, дд, J 4,5, 1,0 Гц, МеруН-6), 7,52 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,31 (1H, дд, J 8,0, 1,0 Гц, МеруН-4), 7,27–7,24 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,20 (1H, дд, J 8,0, 4,5 Гц, МеруН-5), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 6,87 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,00 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃), 2,39 (3H, с, руСН₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂ОН); *m/z*: 488 [M+H]⁺, 470 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,1985, C₂₇H₂₇N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 487,1976).

(S)-N-(7-((3-гидроксикоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-75)



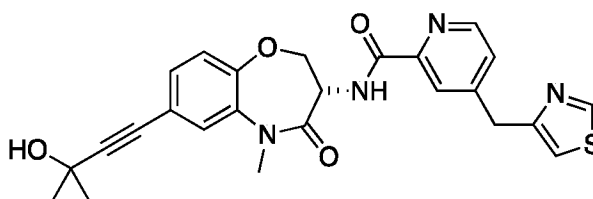
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,46 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,43 (1H, дд, J 4,5, 1,5 Гц, МеруН-6), 7,52 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,33–7,29 (3H, м, МеруН-4, окобензоксазапинН-6, Н-8), 7,21 (1H, дд, J 8,0, 4,5 Гц, МеруН-5), 7,14 (1H, д, J 9,0 Гц, окобензоксазапинН-9), 6,88 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, окобензоксазапинН-3), 4,92 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, дд, J 6,5, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H окобензоксазапинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H окобензоксазапинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃), 2,40 (3H, с, руCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 165,2, 163,4, 152,0, 151,5, 150,5, 150,4, 148,2, 146,5, 136,3, 130,9, 128,7, 126,5, 123,3, 122,6, 119,4, 113,8, 110,0, 88,8, 84,7, 84,5, 77,1, 67,4, 49,3, 35,4, 19,2; *m/z*: 501 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 501,1771, C₂₇H₂₄N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 501,1769).

(S)-N-(7-((3-гидроксикоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(тиазол-4-илметил)пиколинамид (I-76)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,76 (1H, д, J 1,0 Гц, тиазолН-2), 8,51 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,95 (1H, с, руН-3), 7,33 (1H, дд, J 4,5, 1,0 Гц, руН-5), 7,30–7,27 (2H, м, окобензоксазапинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, окобензоксазапинН-9), 6,99 (1H, с, тиазолН-5), 5,04 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, окобензоксазапинН-3), 4,91 (2H, дд, J 6,5, 3,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,77 (2H, д, J 6,5, Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H окобензоксазапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H окобензоксазапинН-2), 4,21 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,40 (3H, с, NCH₃); *m/z*: 513 [M+H]⁺, 491 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 491,1391, C₂₅H₂₂N₄O₅S требуемое [M+H]⁺ 491,1384).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(тиазол-4-илметил)пиколинамид (I-77)

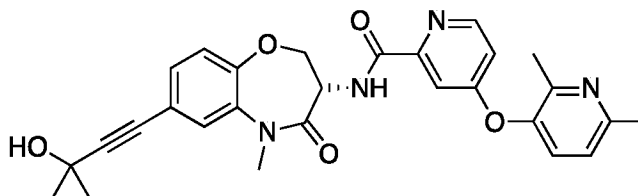


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,76 (1H, д, J 2,0 Гц, тиазолН-2), 8,50 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,96 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,33 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,27–7,25 (2H, м, окобензоксазапинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, окобензоксазапинН-9), 6,98 (1H, д, J 2,0 Гц, тиазолН-5),

5,03 (1H, тд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,21 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,41 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 499 [M+Na]⁺, 477 [M+H]⁺, 459 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 477,1588, C₂₅H₂₄N₄O₄S требуемое [M+H]⁺ 477,1591).

5

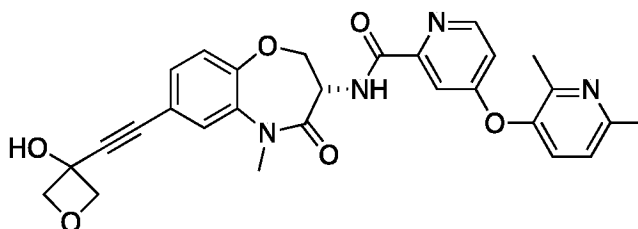
(S)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-78)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, дд, J 5,5, 0,5 Гц, руН-6), 7,50 (1H, д, J 2,0 Гц, руН-3), 7,27–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,20 (1H, д, J 8,0 Гц, ОруН-4 или Н-5), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,03 (1H, д, J 8,0 Гц, ОруН-4 или руН-5), 6,86 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,00 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃), 2,54 (3H, с, 1 х ОруCH₃), 2,33 (3H, с, 1 х ОруCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 501 [M+H]⁺, 483 [M+H-H₂O]⁺.

15

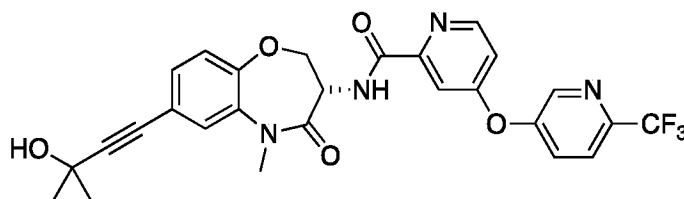
(S)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-79)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,49 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,30–7,28 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,20 (1H, д, J 8,0 Гц, ОруН-4 или Н-5), 7,14 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,04 (1H, д, J 8,5 Гц, ОруН-4 или Н-5), 6,86 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, дд, J 7,0, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,92 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃), 2,54 (3H, с, 1 х ОруCH₃), 2,34 (3H, с, 1 х ОруCH₃); *m/z*: 515 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 515,1934, C₂₈H₂₆N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 515,1925).

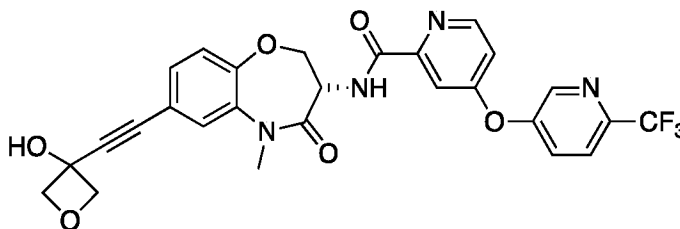
25

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-80)



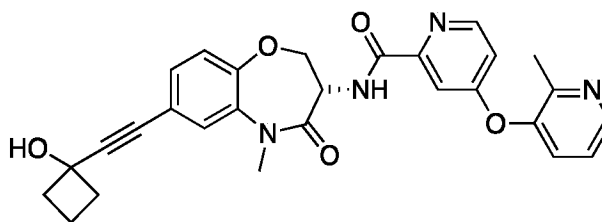
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,55 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,53 (1H, д, J 2,5 Гц, CF₃руН-6), 7,54 (1H, д, J 9,0 Гц, CF₃руН-3), 7,65 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,53 (1H, дд, J 8,5, 2,5 Гц, CF₃руН-4), 7,27–7,25 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 7,05 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -67,4; *m/z*: 541 [M+H]⁺, 523 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 541,1689, C₂₇H₂₃F₃N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 541,1693).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-81)



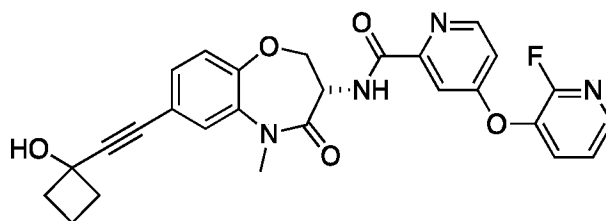
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,56 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,53 (1H, д, J 2,5 Гц, CF₃руН-6), 7,74 (1H, д, J 8,5 Гц, CF₃руН-3), 7,65 (1H, д, J 2,0 Гц, руН-3), 7,53 (1H, дд, J 8,5, 2,5 Гц, CF₃руН-4), 7,32–7,29 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 7,05 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,92 (2H, дд, J 7,0, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 164,3, 163,1, 152,8, 152,0, 150,7, 150,5, 144,8 (к, J 35,5 Гц), 142,8, 136,3, 131,0, 128,1, 126,5, 123,3, 122,0 (к, J 2,5 Гц), 119,4, 115,2, 111,1, 88,6, 84,8, 84,4 (2C), 77,1, 67,5, 49,4, 35,5; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -67,4; *m/z*: 555 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 555,1494, C₂₇H₂₁F₃N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 555,1486).

(S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-82)



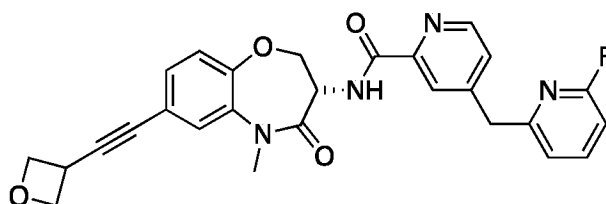
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,46 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,43 (1H, дд, J 4,5, 1,5 Гц, CH₃руН-6), 7,52 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,33–7,28 (3H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8, CH₃руН-4), 7,21 (1H, дд, J 8,0, 4,5 Гц, CH₃руН-5), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 6,88 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,56–2,50 (2H, м, 2H сВu), 2,39 (3H, с, руCH₃), 2,38–2,30 (2H, м, 2H сВu), 1,90–1,85 (2H, м, 2H сВu); *m/z*: 521 [M+Na]⁺, 499 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 499,1991, C₂₈H₂₆N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 499,1976).

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-83)



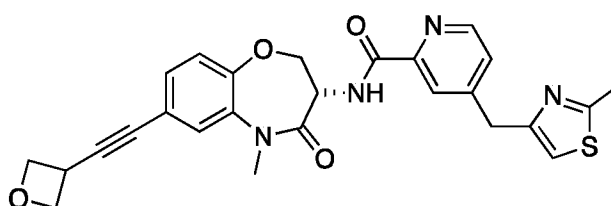
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дт, J 4,5, 1,5 Гц, 1H Fru), 7,59 (1H, дд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, 1H Fru), 7,56 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,31–7,25 (3H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8, 1H Fru), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,97 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃), 2,56–2,50 (2H, м, 2H сBu), 2,38–2,30 (2H, м, 2H сBu), 1,92–1,85 (2H, м, 2H сBu); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 525 [M+Na]⁺, 503 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 503,1733, C₂₇H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 503,1725).

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-84)



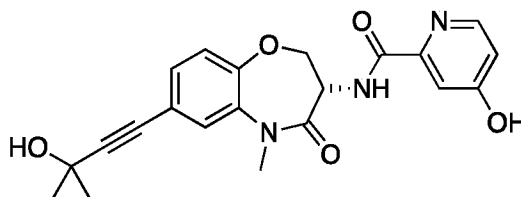
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,95 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,69 (1H, дд, J 15,5, 8,0 Гц, FruН-3), 7,35 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,99 (1H, дд, J 7,5, 2,5 Гц, FruН-5), 6,78 (1H, дд, J 8,0, 2,5 Гц, FruН-4), 5,05 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,88 (2H, дд, J 8,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, дд, J 7,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,11 (2H, с, CH₂ру), 4,10–4,04 (1H, м, оксетанН-3), 3,42 (3H, с, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,0, 164,0, 163,2 (д, J 240,0 Гц), 157,3 (д, 13,0 Гц), 150,0, 149,3, 149,1, 148,7, 141,7 (д, J 7,5 Гц), 136,3, 130,7, 127,1, 126,4, 123,1, 122,7, 120,5 (д, J 8,0 Гц), 120,4, 107,7 (д, J 37,0 Гц), 89,0, 82,7, 77,2, 49,3, 43,0, 35,4, 26,4; ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -66,5 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 509 [M+Na]⁺, 487 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,1783, C₂₇H₂₃FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 487,1776).

(S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-85)



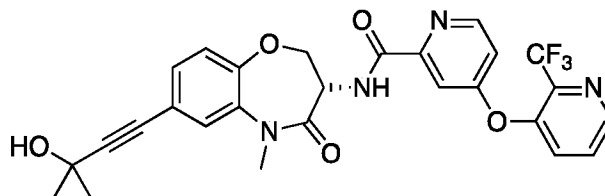
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,94 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,32 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,29–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,73 (1H, с, тиазолН-5), 5,05 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,88 (2H, дд, J 8,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, дд, J 7,5, 5,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,10 (2H, с, руСН₂тиазол), 4,10–4,02 (1H, м, оксетанН-3), 3,42 (3H, с, NCH₃), 2,65 (3H, с, тиазолСН₃); *m/z*: 489 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1597, C₂₆H₂₄N₄O₄S требуемое [M+H]⁺ 489,1591).

(S)-4-гидрокси-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-86)



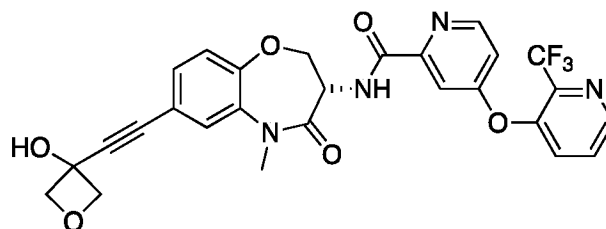
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,82 (1H, м, NH), 8,28–8,10 (1H, уш.м, 1H ру), 7,54–7,38 (1H, уш.м, 1H ру), 7,25–7,21 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,07 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,84–6,72 (1H, уш.м, 1H ру), 5,01 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,60 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,36 (1H, дд, J 10,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,38 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂ОН); *m/z*: 378 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 396,1572, C₂₁H₂₁N₃O₅ требуемое [M+H]⁺ 396,1554).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-87)



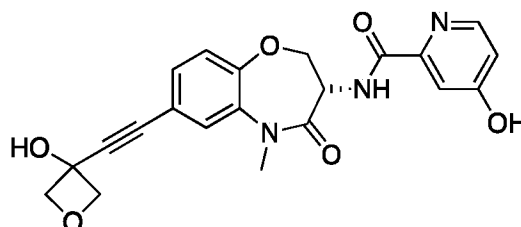
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,60 (1H, дд, J 4,5, 1,0 Гц, CF₃руН-6), 8,53 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,59–7,56 (2H, м, руН-3, CF₃руН-5), 7,50 (1H, д, J 8,0 Гц, CF₃руН-4), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,01 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,00 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,41 (3H, с, NCH₃), 1,61 (6H, с, C(CH₃)₂ОН); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -65,8; *m/z*: 541 [M+H]⁺, 523 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 541,1700, C₂₇H₂₃F₃N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 541,1693).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-88)



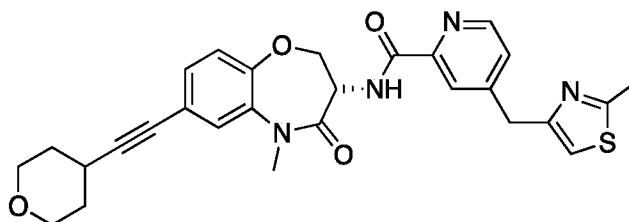
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,60 (1H, дд, J 4,5, 1,0 Гц, CF₃руН-6), 8,53 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,59–7,56 (2H, м, руН-3, CF₃руН-5), 7,51 (1H, д, J 7,5 Гц, CF₃руН-4), 7,31–7,29 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,14 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,01 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,92–4,90 (2H, м, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (1H, дд, J 10,0, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,30 (1H, дд, J 10,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -65,8; *m/z*: 555 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 555,1476, C₂₇H₂₁F₃N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 555,1486).

10 **(S)-4-гидрокси-N-7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-89)**



¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (1H, уш.м, 1H руОН), 7,53 (1H, д, J 2,0 Гц, оксобензоксазапинН-6), 7,38 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазапинН-8), 7,31 (1H, уш.м, 1H руОН), 7,21 (1H, д, J 8,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,79 (1H, уш.м, 1H руОН), 5,00 (1H, дд, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,86 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,70 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,59 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,42 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,40 (3H, с, NCH₃); *m/z*: 410 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 410,1335, C₂₁H₁₉N₃O₆ требуемое [M+H]⁺ 410,1347).

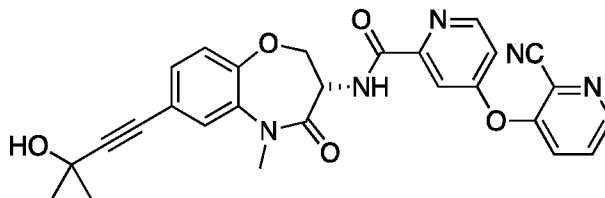
20 **(S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-90)**



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,49 (1H, д, J 4,5 Гц, руН-3), 7,94 (1H, с, руН-3), 7,31 (1H, д, J 4,5 Гц, руН-5), 7,26–7,24 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,10 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,72 (1H, с, тиазолН-5), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,27 (1H, т, J 10,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,10 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,94 (2H, дт, J 12,0, 4,5 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,54 (2H, дд, J 11,5, 9,0, 3,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,41 (3H, с, NCH₃), 2,86–2,80 (1H, м, пиранН-4), 2,65 (3H, с, тиазолCH₃), 1,92–1,87 (2H, м, 2H пиранН-3,

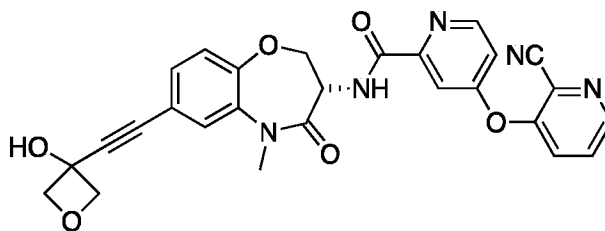
H-5), 1,79–1,71 (2H, м, 2H пиранH-3, H-5); m/z : 518 $[M+H]^+$ (обнаруженное $[M+H]^+$, 517,1914, $C_{28}H_{28}N_4O_4S$ требуемое $[M+H]^+$ 517,1904).

5 **(S)-4-((2-цианопиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-91)**



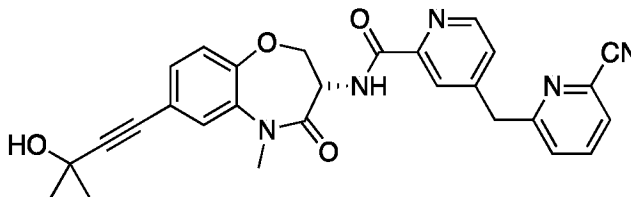
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,60–8,58 (2H, м, руH-6, CNруH-6), 7,62 (1H, д, J 2,5 Гц, руH-3), 7,57 (1H, дд, J 8,5, 4,5 Гц, CNруH-5), 7,48 (1H, дд, J 8,5, 1,5 Гц, CNруH-4), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинH-6, H-8), 7,13 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руH-5), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинH-9), 5,00 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинH-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинH-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинH-2), 3,42 (3H, с, NCH_3), 1,61 (6H, с, $C(CH_3)_2OH$); m/z : 498 $[M+H]^+$ (обнаруженное $[M+H]^+$, 498,1777, $C_{27}H_{23}N_5O_5$ требуемое $[M+H]^+$ 498,1772).

15 **(S)-4-((2-цианопиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-92)**



1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,61–8,59 (2H, м, руH-6, CNруH-6), 7,62 (1H, д, J 2,5 Гц, руH-3), 7,57 (1H, дд, J 8,5, 4,5 Гц, CNруH-5), 7,49 (1H, дд, J 8,5, 1,5 Гц, CNруH-4), 7,32–7,30 (2H, м, оксобензоксазепинH-6, H-8), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинH-9), 7,13 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руH-5), 5,02 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинH-3), 4,92 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанH-2, H-4), 4,78 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанH-2, H-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинH-2), 4,31 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинH-2), 3,43 (3H, с, NCH_3); m/z : 512 $[M+H]^+$ (обнаруженное $[M+H]^+$, 512,1584, $C_{27}H_{21}N_5O_6$ требуемое $[M+H]^+$ 512,1565).

25 **(S)-4-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-93)**

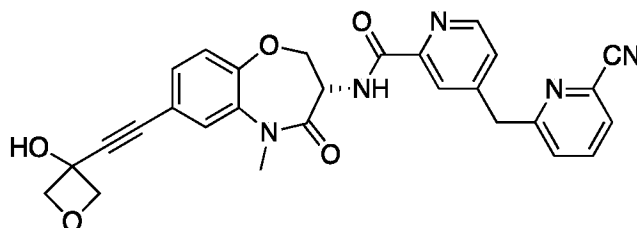


1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,53 (1H, д, J 5,0 Гц, руH-6), 7,94 (1H, с, руH-3), 7,74 (1H, дд, J 8,0, 7,5 Гц, CN-руH-4), 7,56 (1H, д, J 7,5 Гц, CN-руH-3 или H-5), 7,38–7,32 (2H, м, руH-5, CN-руH-3 или H-5), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинH-6, H-8), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинH-9), 5,03

(1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,21 (2H, с, руCH₂ру), 3,42 (3H, с, NCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 496 [M+H]⁺, 478 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 496,1998, C₂₈H₂₅N₅O₄ требуемое [M+H]⁺ 496,1979).

5

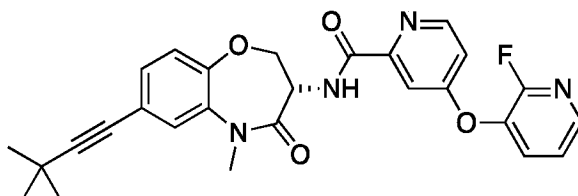
(S)-4-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-94)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,53 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-6), 7,94 (1H, с, руН-3), 7,74 (1H, дд, J 8,0, 7,5 Гц, CN-руН-4), 7,56 (1H, д, J 7,5 Гц, CN-руН-3 или Н-5), 7,36–7,34 (2H, м, руН-5, CN-руН-3 или Н-5), 7,32–7,30 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазапинН-9), 5,05 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,92 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,22 (2H, с, руCH₂ру), 3,42 (3H, с, NCH₃); *m/z*: 510 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 510,1774, C₂₈H₂₃N₅O₅ требуемое [M+H]⁺ 510,1772).

15

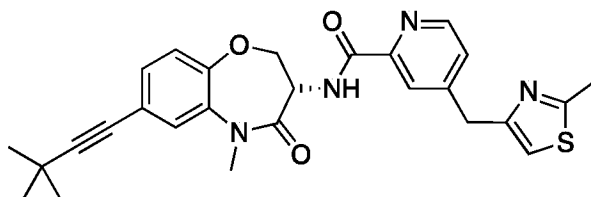
(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-95)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,13 (1H, дт, J 5,0, 1,5 Гц, руН-6), 7,60 (1H, дд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, руН-4), 7,57 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,27 (1H, дд, J 8,0, 5,0, 1,0 Гц, руН-5), 7,26–7,23 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,09 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,00 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 1,31 (9H, с, C(CH₃)₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 490 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1938, C₂₇H₂₅FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 489,1933).

25

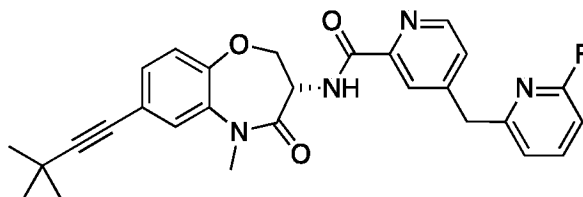
(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-96)



30

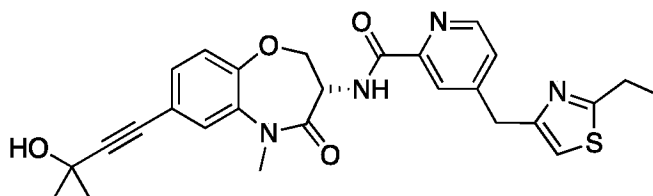
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-3), 7,95 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,32 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,25–7,22 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,08 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,73 (1H, с, тиазолН-4), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,11 (2H, с, руСН₂тиазол), 3,42 (3H, NCH₃), 2,66 (3H, с, тиазолСН₃), 1,31 (9H, с, C(CH₃)₃); *m/z*: 490 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1954, C₂₇H₂₈N₄O₃S требуемое [M+H]⁺ 489,1955).

(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)пиколинамид (I-97)



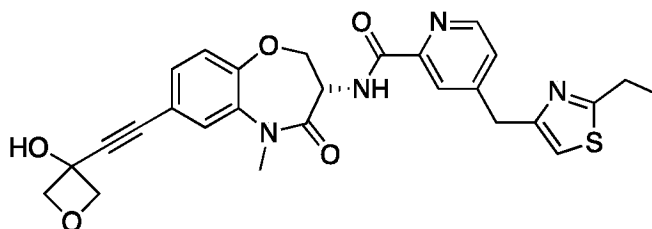
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, д, J 5,0 Гц, руН-3), 7,96 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,70 (1H, дд, J 8,0, 7,5 Гц, ФруН-4), 7,35 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,26–7,23 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,09 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,00 (1H, дд, J 7,5, 2,0 Гц, ФруН-43 или Н-5), 6,79 (1H, дд, J 8,0, 2,5 Гц, ФруН-3 или Н-5), 5,03 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,11 (2H, с, руСН₂Фру), 3,42 (3H, с, NCH₃), 1,32 (9H, с, C(CH₃)₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -66,6 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 488 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,2153, C₂₈H₂₇FN₄O₃ требуемое [M+H]⁺ 487,2140).

(S)-4-((2-этилтиазол-4-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-98)



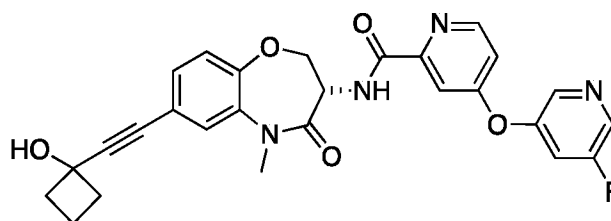
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,50 (1H, д, J 4,5 Гц, руН-6), 7,96 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,33 (1H, дд, J 4,5, 1,5 Гц, руН-5), 7,27–7,25 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,72 (1H, с, тиазолН-4), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,12 (2H, с, руСН₂тиазол), 3,42 (3H, с, NCH₃), 2,98 (2H, к, J 7,5 Гц, СН₂СН₃), 1,42 (6H, с, C(CH₃)₂ОН), 1,35 (3H, т, J 7,5 Гц, СН₂СН₃); *m/z*: 505 [M+H]⁺, 487 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 505,1902, C₂₇H₂₈N₄O₄S требуемое [M+H]⁺ 505,1904).

(S)-4-((2-этилтиазол-4-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-99)



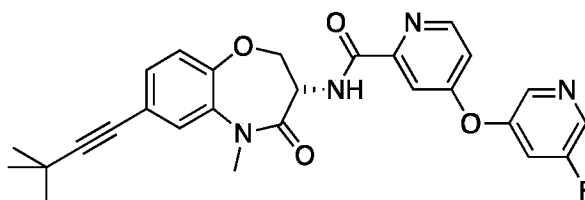
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,96 (1H, д, J 1,0 Гц, руН-3), 7,33 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,31–7,28 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,15 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,73 (1H, с, тиазолН-4), 5,06 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,92 (2H, ддд, J 6,5, 2,0, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,72 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,12 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,42 (3H, с, NCH₃), 2,98 (2H, к, J 7,5 Гц, CH₂CH₃), 1,35 (3H, т, J 7,5 Гц, CH₂CH₃); *m/z*: 519 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 519,1712, C₂₇H₂₆N₄O₅S требуемое [M+H]⁺ 519,1697).

10 **(S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-100)**



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,54 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,42 (1H, д, J 2,5 Гц, ФруН-2, Н-4 или Н-6), 8,30 (1H, д, J 2,0 Гц, ФруН-2, Н-4 или Н-6), 7,64 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,31–7,29 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,18 (1H, дт, J 9,0, 2,5 Гц, ФруН-2, Н-4, Н-6), 7,13 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,03 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,72 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,57–2,51 (2H, м, 2H сBu), 2,38–2,31 (2H, м, 2H сBu), 1,93–1,86 (2H, м, 2H сBu); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -123,3 (J 8,0 Гц); *m/z*: 503 [M+H]⁺, 485 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 503,1731, C₂₇H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 503,1725).

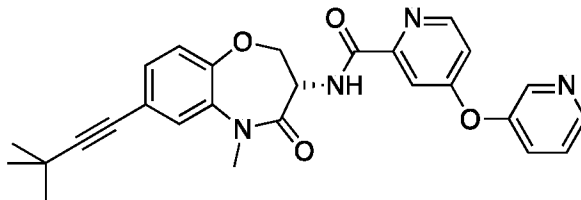
25 **(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамид (I-101)**



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,53 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,41 (1H, д, J 2,5 Гц, ФруН-2, Н-4 или Н-6), 8,30 (1H, д, J 2,0 Гц, ФруН-2, Н-4 или Н-6), 7,64 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,26–7,22 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,18 (1H, дт, J 9,0, 2,5 Гц, ФруН-2, Н-4 или Н-6), 7,09 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,03 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2),

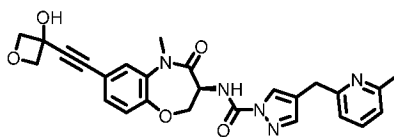
3,43 (3H, с, NCH₃), 1,32 (9H, с, C(CH₃)₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -123,2 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 489 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 489,1932, C₂₇H₂₅FN₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 489,1933).

(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид (I-102)



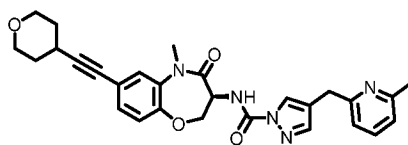
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,53 (1H, дд, J 4,6, 1,5 Гц, ОруН-6), 8,49 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,46 (1H, д, J 2,5 Гц, ОруН-2), 7,61 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,42 (1H, ддд, J 8,0, 2,5, 1,5 Гц, ОруН-4), 7,37 (1H, ддд, J 8,0, 4,5, 0,5 Гц, ОруН-5), 7,26–7,22 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,09 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), , 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃), 1,31 (9H, с, C(CH₃)₃); *m/z*: 471 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 471,2039, C₂₇H₂₆N₄O₄ требуемое [M+H]⁺ 471,2027).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-103)



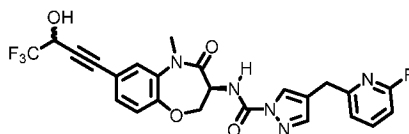
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,93 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,47 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,35–7,27 (м, 2H), 7,15 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,90 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,93 (д, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,90–4,83 (м, 1H), 4,79 (дд, *J* = 6,5, 0,9 Гц, 2H), 4,69 (дд, *J* = 9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,32 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,52 (с, 3H). ЖХМС: чистота 97%, МС (*m/e*) 488 (M+H)⁺.

(S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-104)



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,95 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51–7,43 (м, 1H), 7,28–7,25 (м, 2H), 7,10 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,02–6,95 (м, 1H), 6,89 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,87 (дт, *J* = 11,2, 7,3 Гц, 1H), 4,67 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,3, 9,8 Гц, 1H), 3,97–3,91 (м, 4H), 3,54 (ддд, *J* = 11,7, 8,8, 2,9 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,83 (дк, *J* = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,94–1,87 (м, 2H), 1,80–1,71 (м, 2H). ЖХМС: чистота 94%, МС (*m/e*) 500 (M+H)⁺.

(±)-4-((6-Фторпиридин-2-ил)метил)-N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-105)

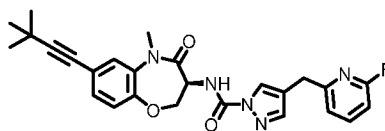


5

¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,97 (каж.с, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,72 (каж.тд, *J* = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,46–7,34 (м, 2H), 7,19 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, *J* = 7,3, 2,5 Гц, 1H), 6,78 (дд, *J* = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 4,97 (к, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,86 (дт, *J* = 11,2, 7,1 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 9,8, 7,2 Гц, 1H), 4,38–4,27 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,29 (д, *J* = 8,2 Гц), -79,65 (д, *J* = 5,8 Гц). ЖХМС: чистота 91%, МС (*m/e*) 518 (M+H)⁺.

10

(S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-106)

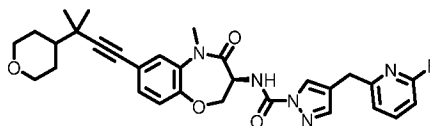


15

¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,98 (каж.к, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,90 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,73 (тд, *J* = 8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,59 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,28 (дд, *J* = 1,9, 0,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (каж.дд, *J* = 8,2, 0,4 Гц, 1H), 7,05 (каж.ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,79 (ддд, *J* = 8,2, 2,8, 0,6 Гц, 1H), 4,85 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,28 (дд, *J* = 11,2, 9,7 Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,32 (с, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,29 (д, *J* = 8,4 Гц). ЖХМС: чистота 98%, МС (*m/e*) 476 (M+H)⁺.

20

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-107)



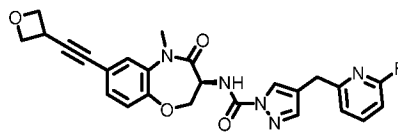
25

¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,98 (каж.с, 1H), 7,89 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,72 (тд, *J* = 8,2, 7,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,31–7,23 (м, 2H), 7,13 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,05 (каж.дд, *J* = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 6,79 (каж.дд, *J* = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 4,85 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, *J* = 11,2, 9,8 Гц, 1H), 4,05–3,95 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,40–3,32 (м, 2H), 1,76 (каж.д, *J* = 3,3 Гц, 1H), 1,64–1,43 (м, 4H), 1,27 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,26 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (*m/e*) 546

30

(M+H)⁺.

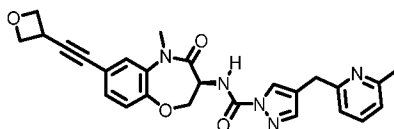
(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-108)



- 5 ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,00–7,94 (м, 2H), 7,68 (каж.тд, $J = 8,2, 7,4$ Гц, 1H), 7,55 (каж.с, 1H), 7,30–7,23 (м, 2H), 7,15–7,08 (м, 1H), 6,99 (дд, $J = 7,3, 2,4$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J = 8,2, 2,8$ Гц, 1H). 4,93–4,83 (м, 3H), 4,80 (дд, $J = 7,3, 5,5$ Гц, 2H), 4,68 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 4,15–4,00 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,41 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -66,97 (д, $J = 8,0$ Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (m/e) 476 (M+H) $^+$.

10

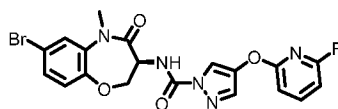
(S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-109)



- 15 ^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,98 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,34 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,12–6,94 (м, 3H), 4,92–4,81 (м, 3H), 4,76 (дд, $J = 7,2, 5,5$ Гц, 2H), 4,70 (дд, $J = 9,8, 7,3$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 4,07 (каж.тт, $J = 8,5, 7,2$ Гц, 3H), 3,41 (с, 3H), 2,57 (с, 3H). ЖХМС: чистота 97%, МС (m/e) 472 (M+H) $^+$.

20

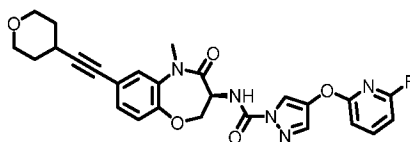
(S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-110)



- 25 ^1H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 8,27 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,82 (к, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J = 8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,86 (каж.дд, $J = 8,3, 1,8$ Гц, 1H), 6,67 (каж.дд, $J = 7,5, 2,8$ Гц, 1H), 4,90 (дт, $J = 11,2, 7,3$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J = 9,8, 7,4$ Гц, 1H), 4,33 (дд, $J = 11,3, 9,8$ Гц, 1H), 3,42 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -69,89 (д, $J = 8,3$ Гц). ЖХМС: чистота 99%, МС (m/e) 477 (M+H) $^+$.

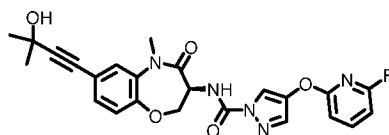
30

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-111)



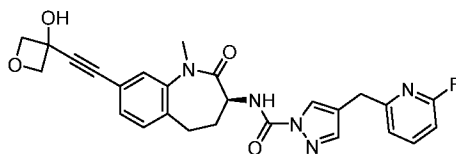
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 8,27 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,82 (к, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,32 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,67 (дд, *J* = 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,89 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,73 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,32 (дд, *J* = 11,2, 9,8 Гц, 1H), 3,92 (каж.дт, *J* = 11,6, 4,4 Гц, 2H), 3,52 (каж.ддд, *J* = 11,6, 8,9, 2,8 Гц, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,85 (каж.тт, *J* = 8,7, 4,1 Гц, 1H), 1,91–1,62 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -69,89 (д, *J* = 8,3 Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (*m/e*) 506 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-112)



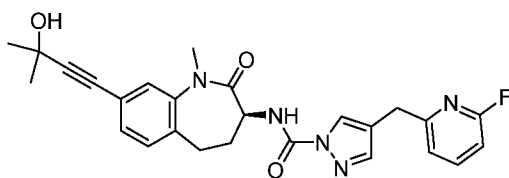
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 8,27 (с, 1H), 7,97 (д, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,82 (к, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,86 (дд, *J* = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,67 (дд, *J* = 7,8, 2,5 Гц, 1H), 4,89 (дт, *J* = 11,2, 7,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J* = 9,8, 7,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, *J* = 11,2, 9,7 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -69,88 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (*m/e*) 502 (M+Na)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-113)



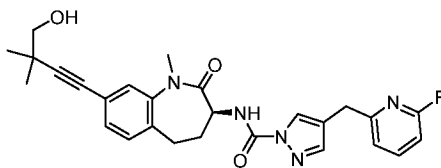
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,68 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,30–7,25 (м, 2H), 7,25–7,18 (м, 1H), 7,04–6,94 (м, 1H), 6,76 (ддд, *J* = 8,1, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,93 (дд, *J* = 6,6, 0,8 Гц, 2H), 4,79 (дд, *J* = 6,6, 0,9 Гц, 2H), 4,45 (дт, *J* = 11,4, 7,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,75–2,60 (м, 2H), 2,14–2,04 (м, 1H), 2,03 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -67,08 (д, *J* = 8,2 Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (*m/e*) 490 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[*b*]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-114)



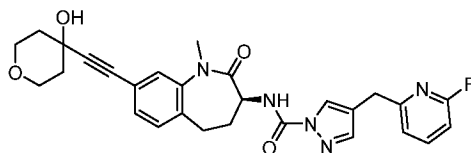
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,97 (т, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,71 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,28–7,23 (м, 3H), 7,04 (ддд, *J* = 7,4, 2,5, 0,6 Гц, 1H), 6,77 (ддд, *J* = 8,2, 2,9, 0,6 Гц, 1H), 4,39 (дт, *J* = 11,4, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,96–2,81 (м, 1H), 2,75–2,60 (м, 2H), 2,12–1,98 (м, 1H), 1,59 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,35 (д, *J* = 8,1 Гц). ЖХМС: чистота 95%, МС (м/е) 476 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-115)



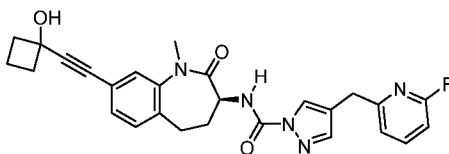
¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,97 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,87 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,71 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,55 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,28–7,18 (м, 3H), 7,04 (ддд, *J* = 7,4, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 6,77 (ддд, *J* = 8,1, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 4,38 (дт, *J* = 11,5, 7,4 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,48 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,95–2,81 (м, 1H), 2,73–2,58 (м, 2H), 2,09–2,01 (м, 1H) (тд, *J* = 11,5, 8,0 Гц, 1H), 1,82 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 1,29 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,35 (д, *J* = 8,3 Гц). ЖХМС: чистота 94%, МС (м/е) 490 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-116)



¹H ЯМР (400 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ 7,97 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,88 (д, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 1H), 7,56 (каж.м, 1H), 7,32–7,20 (м, 3H), 7,04 (дд, *J* = 7,4, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (дд, *J* = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 4,39 (дт, *J* = 11,5, 7,3 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,90–3,86 (м, 1H), 3,68 (ддд, *J* = 11,8, 9,1, 2,9 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,94–2,84 (м, 1H), 2,72–2,61 (м, 3H), 2,13–1,95 (м, 3H), 1,90–1,82 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метилен хлорид-*d*₂) δ -68,30 (д, *J* = 8,5 Гц). ЖХМС: чистота 97%, МС (м/е) 518 (M+H)⁺.

(S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид (I-117)

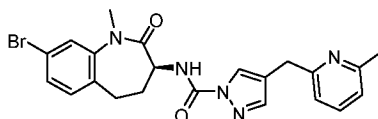


¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97 (к, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,67 (тд, *J* = 8,2, 7,4 Гц, 1H), 7,53 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,27 (д, *J* = 6,9 Гц, 2H), 7,22–7,15 (м, 1H), 6,98 (дд, *J* = 7,5, 2,4 Гц, 1H), 6,76 (дд, *J* = 8,2, 2,9 Гц, 1H), 4,45 (дт, *J* = 11,0, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,94–2,81 (м, 1H), 2,75–2,59 (м, 2H), 2,59–2,44 (м,

2H), 2,40–2,24 (м, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,11–2,03 (м, 1H) 1,94–1,81 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ - 67,09 (д, *J* = 8,1 Гц). ЖХМС: чистота 96%, МС (м/е) 488 (М+H)⁺.

5

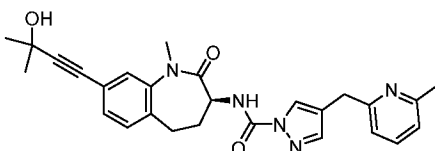
(*S*)-*N*-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-118)



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96–7,88 (каж.м, 2H), 7,52 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,46 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,35–7,30 (м, 2H), 7,14–7,08 (каж.м, 1H), 6,97 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,45 (каж.дт, *J* = 11,1, 7,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,88–2,74 (м, 1H), 2,74–2,60 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,12–1,95 (м, 1H). ЖХМС: чистота 99%, МС (м/е) 470 (М+H)⁺.

10

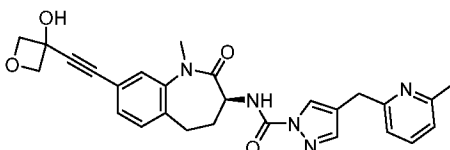
(*S*)-*N*-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-119)



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97–7,91 (каж.м, 2H), 7,52 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,46 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,27–7,14 (м, 3H), 6,98 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,44 (каж.дт, *J* = 11,1, 7,4 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,93–2,78 (м, 1H), 2,77–2,60 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,10–2,04 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,61 (с, 6H). ЖХМС: чистота 92%, МС (м/е) 472 (М+H)⁺.

15

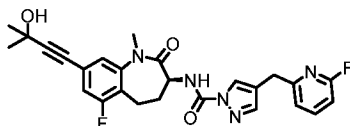
(*S*)-*N*-(8-((3-гидроксиксептан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-120)



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97–7,91 (м, 2H), 7,52 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,46 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,27 (с, 2H), 7,24–7,18 (м, 1H), 6,98 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,93 (д, *J* = 6,7 Гц, 2H), 4,79 (дд, *J* = 6,6, 0,9 Гц, 2H), 4,44 (дт, *J* = 11,4, 7,5 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,95–2,80 (м, 1H), 2,75 (д, *J* = 16,6 Гц, 1H), 2,73–2,59 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,08 (каж.дт, *J* = 11,4, 7,7 Гц, 1H). ЖХМС: чистота 92%, МС (м/е) 486 (М+H)⁺.

25

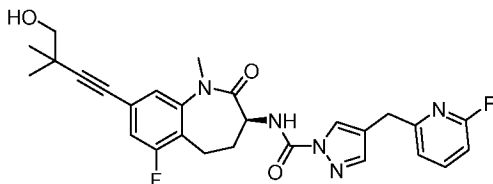
(*S*)-*N*-(6-фтор-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-121)



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,53 (д, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,07–7,01 (м, 2H), 7,01–6,96 (м, 1H), 6,78–6,74 (м, 1H), 4,45 (дт, *J* = 11,3, 7,7 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,10 (дд, *J* = 13,5, 6,6 Гц, 1H), 2,72–2,58 (м, 1H), 2,51 (тдд, *J* = 13,4, 7,6, 2,3 Гц, 1H), 2,13–2,00 (м, 1H), 1,61 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -67,09, -116,77. ЖХМС: чистота 95%, МС (*m/z*) 516,0 (M+Na)⁺.

5

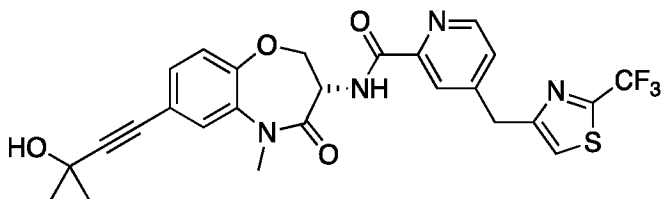
(*S*)-*N*-(6-фтор-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1*H*-пиразол-1-карбоксамид (I-122)



¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (к, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,06–7,00 (м, 2H), 6,98 (ддд, *J* = 7,4, 2,4, 0,7 Гц, 1H), 6,79–6,74 (м, 1H), 4,44 (дт, *J* = 11,3, 7,7 Гц, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,09 (дд, *J* = 13,5, 6,6 Гц, 1H), 2,72–2,58 (м, 1H), 2,50 (тдд, *J* = 13,4, 7,5, 2,3 Гц, 1H), 2,12–2,01 (м, 1H), 1,29 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -67,09, -117,08. ЖХМС: чистота 99%, МС (*m/z*) 530,1 (M+Na)⁺.

10

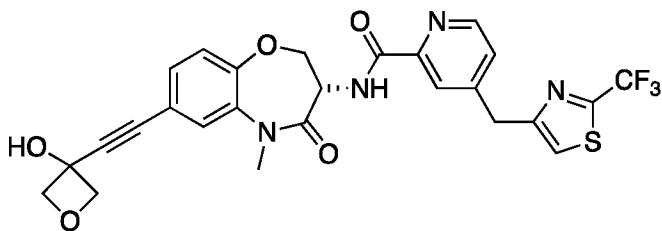
(*S*)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-123)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, *J* 7,5 Гц, NH), 8,55 (1H, д, *J* 5,0 Гц, руН-6), 7,98 (1H, уш.с, руН-3), 7,36 (1H, дд, *J* 5,0, 1,5 Гц, руН-5), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,15 (1H, с, тиазолН-4), 7,13 (1H, д, *J* 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 5,05 (1H, дт, *J* 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,73 (1H, дд, *J* 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, *J* 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,24 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,43 (3H, с, NCH₃), 1,63 (6H, с, C(CH₃)₂ОН); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -61,1; *m/z*: 545 [M+H]⁺, 527 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 545,1483, C₂₆H₂₃F₃N₄O₄S требуемое [M+H]⁺ 545,1465).

20

(*S*)-*N*-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиколинамид (I-124)



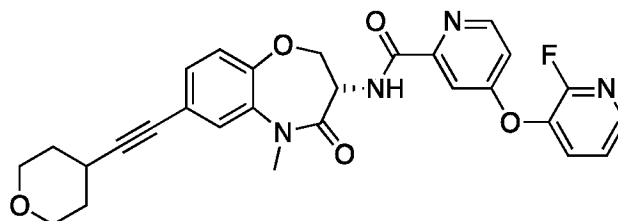
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, *J* 7,5 Гц, NH), 8,55 (1H, д, *J* 5,0 Гц, руН-6), 7,98 (1H, с, руН-3), 7,36 (1H, дд, *J* 5,0, 1,5 Гц, руН-5), 7,33–7,31 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,16 (1H, д, *J* 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,16 (1H, с, тиазолН-4), 5,07 (1H, дт, *J* 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,93 (2H,

30

дд, J 6,5, 1,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,80 (2H, д, J 7,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,73 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,32 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,24 (2H, с, руCH₂тиазол), 3,43 (3H, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -61,1; *m/z*: 559 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 559,1273, C₂₆H₂₁F₃N₄O₅S требуемое [M+H]⁺ 559,1258).

5

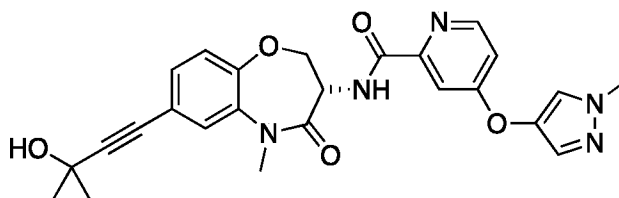
(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-125)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 6,6 Гц, руН-6), 8,13 (1H, уш.д, J 5,0 Гц, ОруН-6), 7,63–7,57 (1H, м, ОруН-4 или Н-5), 7,57 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,02 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,95 (2H, ддд, J 12,5, 5,5, 4,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,55 (2H, ддд, J 11,5, 8,5, 3,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,87–2,82 (1H, м, пиранН-4), 1,96,1,88 (2H, м, 2H пиранН-3, Н-5), 1,80–1,74 (2H, м, 2H пиранН-3, Н-5); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 517 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 517,xxxx, C₂₈H₂₅FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 517,xxxx).

15

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид (I-126)

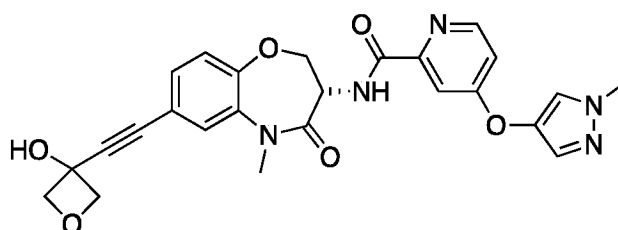


20

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,66 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,35 (1H, д, J 1,0 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,31 (1H, с, пиразолН-3 или Н-5), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,03 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,91 (3H, с, пиразолCH₃), 3,43 (3H, с, NCH₃), 1,63 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 476 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 476,xxxx, C₂₅H₂₃N₅O₅ требуемое [M+H]⁺ 476,xxxx).

25

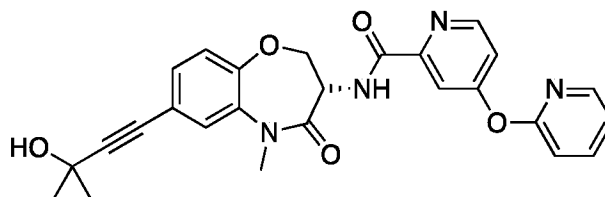
(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид (I-127)



30

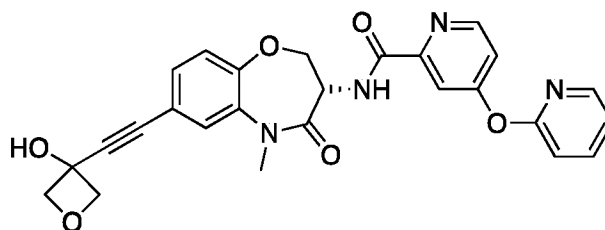
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,66 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,35 (1H, с, пиразолН-3 или Н-5), 7,33–7,30 (3H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8, пиразолН-3 или Н-5), 7,16 (1H, д, J 8,5 Гц, оксобензоксазапинН-9), 7,03 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,93 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, дд, J 7,0, 0,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,72 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,90 (3H, с, пиразолCH₃), 3,43 (3H, с, NCH₃); *m/z*: 490 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 490,xxxx, C₂₅H₂₃N₅O₆ требуемое [M+H]⁺ 490,xxxx).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пиколинамид (I-128)



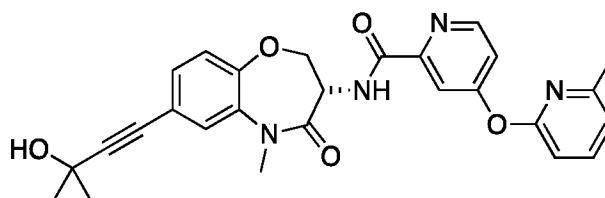
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, J 7,0 Гц, NH), 8,73 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,09 (1H, д, J 2,0 Гц, руН-3), 7,68 (1H, дд, J 5,5, 2,0 Гц, руН-5), 7,41 (1H, ддд, J 9,5, 6,5, 2,0 Гц, ОруН-4), 7,32 (1H, ддд, J 7,0, 2,0, 0,5 Гц, ОруН-6), 7,29–7,26 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,65 (1H, дд, J 9,5 Гц, ОруН-3), 6,30 (1H, тд, J 7,0, 1,0 Гц, ОруН-5), 5,06 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,74 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,44 (3H, с, NCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 455 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H-H₂O]⁺, 473,xxxx, C₂₆H₂₄N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 473,xxxx).

(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пиколинамид (I-129)



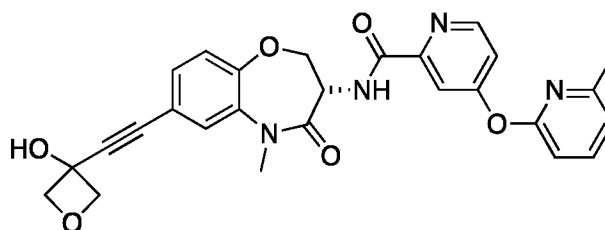
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,73 (1H, дд, J 5,5, 0,5 Гц, руН-6), 8,09 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,67 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 7,41 (1H, ддд, J 9,0, 6,5, 2,0 Гц, ОруН-4), 7,33–7,29 (3H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8, ОруН-6), 7,16 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,65 (1H, уш.д, J 9,0 Гц, ОруН-3), 6,31 (1H, тд, J 7,0, 1,0 Гц, ОруН-5), 5,06 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,92 (2H, ддд, J 7,0, 2,0, 0,5 Гц, оксетанН-2, Н-4), 4,78 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,75 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,32 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 168,8, 163,0, 161,4, 151,1, 150,5, 149,6, 149,1, 140,5, 136,3, 136,1, 130,9, 126,6, 124,1, 123,3, 122,3, 119,4, 119,3, 107,1, 88,8, 84,7, 84,5, 77,1, 67,4, 49,4, 35,5; *m/z*: 487 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,xxxx, C₂₆H₂₂N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 487,xxxx).

(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиколинамид (I-130)



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 6,0 Гц, руН-6), 7,77 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,66 (1H, т, J 8,0 Гц, МеруН-4), 7,28–7,26 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,17 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 7,12 (1H, дд, J 7,5, 1,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,00 (1H, д, J 7,5 Гц, МеруН-3 или Н-5), 7,79 (1H, д, J 8,0 Гц, МеруН-3 или Н-5), , 5,04 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,72 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,45 (3H, с, руCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 487 [M+H]⁺, 469 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 487,xxxx, C₂₇H₂₆N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 487,xxxx).

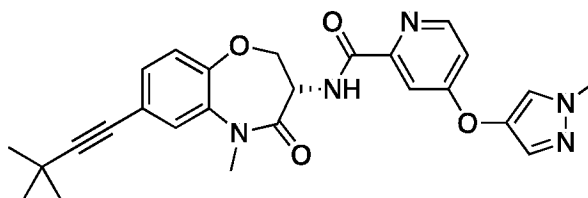
- 10 **(S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиколинамид (I-131)**



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,77 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,66 (1H, т, J 8,0 Гц, МеруН-4), 7,31–7,29 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,18 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 7,15 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,00 (1H, д, J 7,5 Гц, МеруН-3 или Н-5), 6,79 (1H, д, J 8,0 Гц, МеруН-3 или Н-5), 5,06 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,93 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,73 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,33 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,45 (3H, с, руCH₃); *m/z*: 501 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 501,xxxx, C₂₇H₂₄N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 501,xxxx).

20

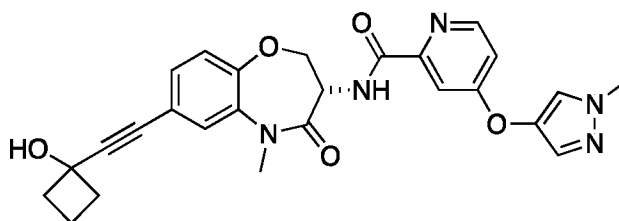
- (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;**
(I-132)



- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,66 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,35 (1H, с, пиразолН-3 или Н-5), 7,31 (1H, с, пиразолН-3 или Н-5), 7,26–7,23 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,09 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,02 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,27 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,90 (3H, с, пиразолCH₃), 3,43 (3H, с, NCH₃), 1,32 (9H, с, C(CH₃)₃); *m/z*: 474 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 474,xxxx, C₂₆H₂₇N₅O₄ требуемое [M+H]⁺ 474,xxxx).
- 30

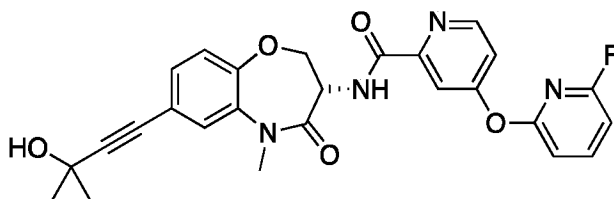
(*S*)-*N*-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

(I-133)



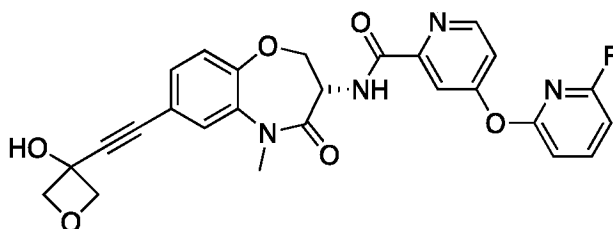
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,43 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,66 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,35 (1H, д, J 1,0 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,31–7,28 (3H, м, пиразолН-3 или Н-5, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,13 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,02 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,71 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,90 (3H, с, пиразолCH₃), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,57–2,51 (2H, м, 2H сBuН-2, Н-4), 2,39–2,31 (2H, м, 2H сBuН-2, Н-4), 1,93–1,86 (2H, м, сBuН-3); ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ 168,9, 166,7, 163,6, 151,1, 150,0, 137,6, 136,2, 131,2, 130,9, 126,5, 123,1, 121,4, 120,3, 113,5, 109,4, 93,3, 82,0, 77,2, 68,2, 49,4, 39,8, 38,6, 35,4, 13,0; *m/z*: 488 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 488,xxxx, C₂₆H₂₅N₅O₅ требуемое [M+H]⁺ 488,xxxx).

(*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-134)



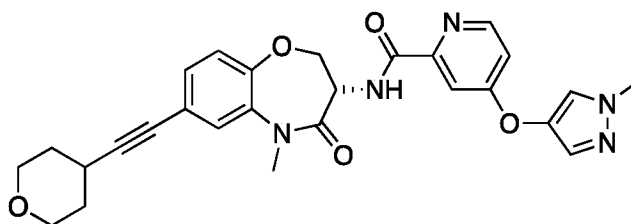
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,57 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,85 (1H, к, J 8,0 Гц, FruН-4), 7,81 (1H, д, J 2,0 Гц, руН-3), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,24 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,89 (1H, дд, J Гц, J 8,0, 1,0 Гц, FruН-3 или Н-5), 6,74 (1H, дд, J Гц, J 8,0, 2,5 Гц, FruН-3 или Н-5), 5,04 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,73 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,30 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂OH); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -67,3 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 490 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 490,xxxx, C₂₆H₂₃FN₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 490,xxxx).

(*S*)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-*N*-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-135)



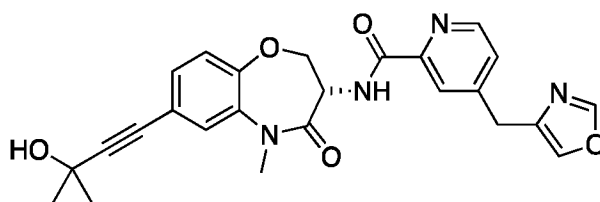
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,88 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,57 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,85 (1H, к, J 8,0 Гц, ФруН-4), 7,81 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,32–7,30 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,25 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 7,16 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 6,90 (1H, дд, J 8,0, 1,5 Гц, ФруН-3 или Н-5), 6,74 (1H, дд, J 8,0, 2,5 Гц, ФруН-3 или Н-5), 5,05 (1H, дт, J 11,0, 7,0 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,93 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,73 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,33 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,43 (3H, с, NCH₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -67,3 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 505 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 505,xxxx, C₂₆H₂₁FN₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 505,xxxx).

10 **(S)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-136)**



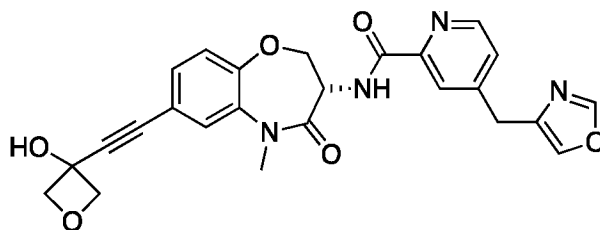
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,44 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 7,67 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,35 (1H, д, J 0,5 Гц, пиразолН-3 или Н-5), 7,31 (1H, с, пиразолН-3 или Н-5), 7,28–7,25 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 7,03 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,03 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,95 (2H, ддд, J 11,5, 5,5, 4,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,90 (3H, с, пиразолNCH₃), 3,52 (2H, ддд, J 11,5, 9,0, 3,0 Гц, 2H пиранН-2, Н-6), 3,43 (3H, с, NCH₃), 2,88–2,81 (1H, м, пиранН-4), 1,94–1,88 (2H, м, 2H пиранН-3, Н-5), 1,80–1,72 (2H, м, 2H пиранН-3, Н-5); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,0, 166,7, 163,6, 151,4, 150,0, 149,7, 137,6, 136,2, 131,3, 130,8, 126,4, 123,0, 121,5, 121,2, 113,5, 109,4, 93,0, 80,1, 77,2, 66,4, 49,4, 39,9, 35,4, 32,2, 26,8; *m/z*: 502 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 502,xxxx, C₂₇H₂₇N₅O₅ требуемое [M+H]⁺ 502,xxxx).

25 **(S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(оксазол-4-илметил)пиколинамид (I-137)**



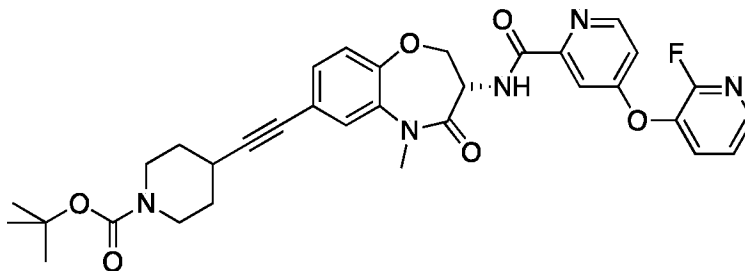
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,96 (1H, д, J 2,0 Гц, руН-6), 7,84 (1H, с, оксазолН-2 или Н-5), 7,43 (1H, д, J 1,0 Гц, оксазолН-2 или Н-5), 7,34 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,28–7,26 (2H, м, оксобензоксапинН-6, Н-8), 7,12 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксапинН-9), 5,04 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксапинН-3), 4,72 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 4,29 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксапинН-2), 3,94 (2H, с, руCH₂оксазол), 3,42 (3H, с, NCH₃), 1,62 (6H, с, C(CH₃)₂OH); *m/z*: 461 [M+H]⁺, 443 [M+H-H₂O]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 461,xxxx, C₂₅H₂₄N₄O₅ требуемое [M+H]⁺ 461,xxxx).

(S)-N-(7-((3-гидроксикоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(оксазол-4-илметил)пиколинамид (I-138)



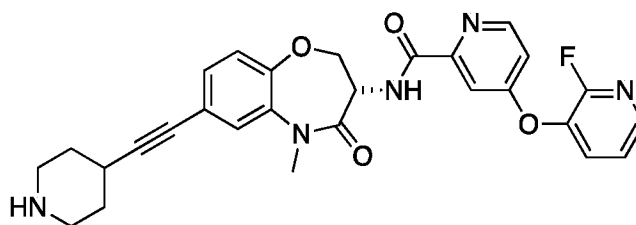
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,52 (1H, дд, J 5,0, 0,5 Гц, руН-6), 7,96 (1H, дд, J 2,0, 0,5 Гц, руН-3), 7,84 (1H, с, оксазолН-2 или Н-5), 7,44 (1H, д, J 1,0 Гц, оксазолН-2 или Н-5), 7,35 (1H, дд, J 5,0, 2,0 Гц, руН-5), 7,33–7,30 (2H, м, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,16 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 5,06 (1H, дт, J 11,5, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,93 (2H, ддд, J 6,5, 2,0, 1,0 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,79 (2H, д, J 6,5 Гц, 2H оксетанН-2, Н-4), 4,72 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,31 (1H, дд, J 11,5, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,94 (2H, с, руCH₂оксазол), 3,43 (3H, с, NCH₃); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ 169,0, 164,0, 151,5, 150,6, 149,3, 149,0, 148,7, 137,4, 136,4, 135,6, 130,9, 126,8, 126,6, 123,3, 122,5, 119,3, 88,6, 84,3, 84,5 (2C), 77,2, 67,5, 49,3, 35,5, 31,9; *m/z*: 475 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 475,xxxx, C₂₅H₂₂N₄O₆ требуемое [M+H]⁺ 475,xxxx).

Трет-бутил (S)-4-((3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)пиперидин-1-карбоксилат (I-139)



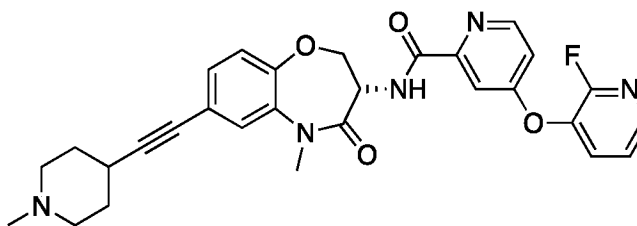
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дт, J 4,5, 1,5 Гц, ФруН-6), 7,60 (1H, ддд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, ФруН-4 или Н-5), 7,56 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,29–7,24 (3H, м, ФруН-4 или Н-5, оксобензоксазапинН-6, Н-8), 7,10 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазапинН-9), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазапинН-3), 4,70 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазапинН-2), 3,79–3,71 (2H, м, 2H пиперидинН-2, Н-6), 3,42 (3H, с, NCH₃), 3,22 (2H, ддд, J 13,5, 9,0, 3,5 Гц, 2H пиперидинН-2, Н-6), 2,82–2,74 (1H, м, пиперидинН-4), 1,88–1,83 (2H, м, 2H пиперидинН-3, Н-5), 1,70–1,64 (2H, м, 2H пиперидинН-3, Н-5), 1,46 (9H, с, C(CH₃)₃); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 560 [M+H-C₄H₈]⁺, 516 [M+H-C₄H₈-CO₂]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 504,xxxx, C₃₃H₃₄FN₅O₆ требуемое [M+H]⁺ 504,xxxx).

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-((1-метилпиперидин-4-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-140)



- ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,57 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-3), 8,14 (1H, ддд, J 4,5, 2,0, 1,5 Гц, ФруН-6), 7,85 (1H, ддд, J 9,5, 9,0, 2,0 Гц, ФруН-4 или Н-5), 7,50 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,44–7,41 (2H, м, оксобензоксазепинН-6, ФруН-4 или Н-5), 7,29 (1H, дд, J 8,0, 2,0 Гц, оксобензоксазепинН-8), 7,16 (1H, д, J 8,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 7,15 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 4,97 (1H, дд, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,61 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,39 (1H, дд, J 11,5, 10,0 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,39 (3H, с, NCH₃), 3,10 (2H, ддд, J 12,5, 6,0, 4,0 Гц, 2H пиперидинН-2, Н-6), 2,85–2,78 (1H, м, пиперидинН-4), 2,76 (2H, ддд, J 12,5, 9,0, 3,0 Гц, 2H пиперидинН-2, Н-6), 1,98–1,91 (2H, м, 2H пиперидинН-3, Н-5), 1,74–1,65 (2H, м, 2H пиперидинН-3, Н-5); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CD₃OD) δ -83,6 (д, J 9,5 Гц); *m/z*: 516 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 516,xxxx, C₂₈H₂₆FN₅O₃ требуемое [M+H]⁺ 516,xxxx).

(S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиперидин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид (I-141)



- ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,85 (1H, д, J 7,5 Гц, NH), 8,51 (1H, д, J 5,5 Гц, руН-6), 8,12 (1H, дт, J 4,5, 1,5 Гц, ФруН-6), 7,60 (1H, ддд, J 9,5, 8,0, 2,0 Гц, ФруН-4 или Н-5), 7,56 (1H, д, J 2,5 Гц, руН-3), 7,29–7,24 (3H, м, ФруН-4 или Н-5, оксобензоксазепинН-6, Н-8), 7,11 (1H, д, J 9,0 Гц, оксобензоксазепинН-9), 6,98 (1H, дд, J 5,5, 2,5 Гц, руН-5), 5,01 (1H, дт, J 11,0, 7,5 Гц, оксобензоксазепинН-3), 4,69 (1H, дд, J 9,5, 7,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 4,28 (1H, дд, J 11,0, 9,5 Гц, 1H оксобензоксазепинН-2), 3,42 (3H, с, NCH₃), 2,85–2,76 (2H, м, 2H пиперидинН-2, Н-6), 2,73–2,65 (1H, м, пиперидинН-4), 2,44–2,32 (5H, м, 2H пиперидинН-2, Н-6, NCH₃), 2,05–2,00 (2H, м, 2H пиперидинН-3, Н-5), 1,87–1,79 (2H, м, 2H пиперидинН-3, Н-5); ¹⁹F ЯМР (380 МГц, CDCl₃) δ -79,8 (д, J 8,0 Гц); *m/z*: 530 [M+H]⁺ (обнаруженное [M+H]⁺, 530,xxxx, C₂₉H₂₈FN₅O₃ требуемое [M+H]⁺ 530,xxxx).

Пример 12

В данном примере соединения согласно настоящему описанию оценивали при помощи биохимического анализа с применением технологии ADP-Glo™.

Реагенты ADP-Glo™ (Promega, г. Мэдисон, штат Висконсин, США) размораживали при температуре окружающей среды. Реагент для обнаружения киназы готовили путем смешивания буфера для обнаружения киназы с лиофилизированным субстратом для обнаружения киназы.

Готовили исходный объем 500 мл 5X буфера для киназной реакции путем смешивания 1000 мкл 1M MgCl₂, 500 мкл 1M Tris-HCL pH 7,4, 0,5 мг/мл (25 мг) BSA и 3475 мкл дистиллированной H₂O. Готовили 3 мл 2X рабочего исходного объема буфера для киназной реакции, содержащего конечную концентрацию 100 мкM DTT и 4 мM MnCl₂.

Компоненты фермента RIPK1 (Rigel Pharmaceuticals, г. Южный Сан-Франциско, штат Калифорния, США) размораживали на льду. Разбавленный RIPK1 готовили в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X буфера) до концентрации 31 нг/лунка. 166 мкМ рабочий исходный раствор АТФ для анализа готовили в 1X буфере для киназной реакции (разведенном из 2X буфера).

- 5 Соединения последовательно разбавляли в ДМСО, начиная с 250 мкМ, путем 4-кратных разбавлений, а затем разбавляли 1 : 5 в 2X реакционном буфере в 96-луночном планшете. 1,0 мкл разбавленного соединения добавляли в 384-луночный планшет в двух повторностях. В 384-луночный планшет добавляли 2 мкл разбавленного активного RIPK1 (не добавляли в колонку 1), в колонку 1 добавляли 2X реакционный буфер. АКТ (Anaspec, г. Фримонт, штат Калифорния, США) в концентрации 150 нМ объединяли с рабочим раствором АТФ в равном объеме и добавляли в 384-луночный планшет в количестве 2 мкл/лунка. Конечный реакционный объем составлял 5,0 мкл.

- 10 Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при 30 °С в течение 30 минут. Добавление 5 мкл ADP-Glo™ останавливало реакцию. Планшет быстро центрифугировали и реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли реагент для обнаружения киназы и смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Значение относительных световых единиц (RLU) киназной реакции определяли по люминесценции (люминесценция 0,1 с) с применением люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, г. Уолтем, штат Массачусетс, США). Значения IC₅₀, полученные в данном примере, приведены в таблице 1.

Таблица 1	
Соединение	Результат ADP-Glo киназного анализа RIPK1 (IC ₅₀)
I-1	0,0206
I-2	0,0422
I-3	0,0289
I-4	0,0553
I-5	0,0246
I-6	0,0409
I-7	0,0186
I-8	0,0264
I-9	0,0643
I-10	0,3035
I-11	0,1203
I-12	0,0252
I-13	0,0212
I-14	0,0176
I-15	0,0194
I-16	0,0379
I-17	0,111
I-18	0,0652
I-19	0,1045
I-20	0,0217
I-21	0,168

Таблица 1	
Соединение	Результат ADP-Glo киназного анализа RIPK1 (IC ₅₀)
I-22	0,0083
I-23	0,0257
I-24	0,0403
I-25	0,83
I-26	0,0355
I-27	0,0193
I-28	0,1019
I-29	0,0694
I-30	0,4798
I-31	0,1057
I-32	0,0162
I-33	0,0171
I-34	0,0153
I-35	0,0194
I-36	0,0118
I-37	0,0162
I-38	0,0194
I-39	0,0283
I-40	0,0129
I-41	
I-42	0,0182
I-43	0,0177
I-44	0,0629
I-45	0,045
I-46	0,0375
I-47	0,0175
I-48	0,6455
I-49	0,2067
I-50	0,1806
I-51	0,0183
I-52	0,0165
I-53	0,0351
I-54	0,0168
I-55	0,0143
I-56	0,0105
I-57	0,0181
I-58	0,0202
I-59	0,0159
I-60	0,0128

Таблица 1	
Соединение	Результат ADP-Glo киназного анализа RIPK1 (IC ₅₀)
I-61	0,0243
I-62	0,0215
I-63	0,0195
I-64	0,0307
I-65	0,0181
I-66	0,0154
I-67	0,0201
I-68	0,4672
I-69	0,3256
I-70	0,0449
I-71	0,0878
I-72	0,0331
I-73	0,0276
I-74	0,0359
I-75	0,0104
I-76	0,0128
I-77	0,0218
I-78	0,0361
I-79	0,0672
I-80	4,526
I-81	0,3917
I-82	0,0294
I-83	0,0191
I-84	0,0193
I-85	0,0206
I-86	9999
I-87	0,0513
I-88	0,0563
I-89	9999
I-90	0,02
I-91	0,1005
I-92	0,0208
I-93	0,0299
I-94	0,018
I-95	0,0634
I-96	0,3964
I-97	0,0832
I-98	0,024
I-99	0,0267

Таблица 1	
Соединение	Результат ADP-Glo киназного анализа RIPK1 (IC ₅₀)
I-100	0,028
I-101	0,0552
I-102	0,0295
I-103	0,0154
I-104	0,0164
I-105	0,0168
I-106	0,0224
I-107	0,0538
I-108	0,088
I-109	0,0263
I-110	6,466
I-111	9999
I-112	0,0804
I-113	0,0118
I-114	0,0194
I-115	0,0283
I-116	0,0129
I-117	0,0123
I-118	0,0384
I-119	0,0171
I-120	0,0172
I-121	0,0261
I-122	0,0325
I-123	0,02
I-124	0,0304
I-125	0,0234
I-126	0,0153
I-127	0,015
I-128	2,149
I-129	2,281
I-130	0,0334
I-131	0,0245
I-132	0,0242
I-133	0,014
I-136	0,0077
I-137	0,0119

Пример 13

В данном примере клетки U937 и L929 подвергали воздействию соединений согласно настоящему описанию и проводили анализ некроптоза клеток для оценки активности соединений в отношении RIP1 человека и RIP1 мыши.

Клетки U937 и L929 получали из Американской коллекции типовых культур (г. Манассас, штат Вирджиния, США). Оба типа клеток поддерживали в логарифмической фазе роста в полной среде RPMI 1640 (Sigma, г. Сент-Луис, штат Миссури, США) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Sigma, г. Сент-Луис, штат Миссури, США) при 37 °C с 5% CO₂. Для анализа некроптоза клетки L929 высевали на 18 часов в 100 мкл/лунка среды в количестве 10 тыс. клеток/лунка в 96-луночные черные планшеты с прозрачным дном Costar (Fisher Scientific, г. Хэмптон, штат Нью-Гэмпшир, США); клетки U937 высевали в день анализа в 50 мкл/лунка среды, содержащей 60 мкМ zVAD-fmk (Lonza, г. Базель, Швейцария) в количестве 50 тыс. клеток / лунка. Среда клеток L929 удаляли из 96-луночных планшетов и заменяли на 50 мкл/лунка новой среды, содержащей 40 мкМ zVAD-fmk. Каждое соединение согласно настоящему описанию, оцениваемое в данном примере, последовательно разбавляли в ДМСО, начиная с 2,5 мМ, путем 4-кратных разбавлений, а затем разбавляли 1 : 125 в полной среде. Затем к клеткам в планшетах добавляли 2х раствора соединения в количестве 50 мкл/лунка. Клетки предварительно инкубировали с соединением в течение 1 часа при 37 °C с 5% CO₂ и перед добавлением 10 мкл/лунка 11х ФНОα (Perprotech, г. Роки-Хилл, штат Нью-Джерси, США) для получения конечной концентрации 2 нг/мл ФНОα. Относительное количество клеток, подвергшихся некроптозу, определяли по люминесценции с применением люминометра Wallac Victor2 (PerkinElmer, г. Уолтем, штат Массачусетс, США) и реагента для анализа жизнеспособности клеток по люминесценции CellTiter-Glo® (Promega, г. Мэдисон, штат Висконсин, США), который добавляли в соответствии с инструкциями производителя после 18 часов стимуляции с применением ФНОα при 37 °C с 5% CO₂. Результаты, полученные в данном примере, обобщенно представлены в таблице 2. Данный пример показывает, что варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, обладают неожиданно высокой активностью против RIP1 человека и RIP1 мыши, что позволяет провести их оценку на мышинных моделях заболевания *in vivo*. Данные результаты полезны при определении безопасных и эффективных доз для человека.

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-CTG-анализе, ФНОα+zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в CTG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНОα+zVAD (IC ₅₀)
I-1	2,303	0,0114
I-2	1,801	0,0497
I-3	3,847	0,1523
I-4	7,062	0,3612
I-5	2,016	0,0349
I-6	3,425	0,0496
I-7	0,4492	0,0148
I-8	0,1072	0,009
I-8	2,334	0,0492
I-9	2,693	0,1631
I-10	НО*	2,831

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-СТГ-анализе, ФНОa+zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в СТГ-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНОa+zVAD (IC ₅₀)
I-11	7,431	0,1263
I-12	3,471	0,0734
I-13	1,312	0,042
I-14	1,174	0,0143
I-15	1,683	0,0275
I-16	2,39	0,0172
I-17	НО	0,7147
I-18	5013	0,2858
I-19	НО	0,2639
I-20	5004	0,0502
I-21	30,42	1,37
I-22	5004	0,0351
I-23	5000	0,0818
I-24	НО	0,0698
I-25	НО	4,119
I-26	0,4069	0,0053
I-27	0,6218	0,0097
I-28	5027	0,2353
I-29	1,724	0,0472
I-30	НО	7,21
I-31	НО	1,977
I-32	0,6825	0,0163
I-33	1,127	0,0116
I-34	0,0681	0,0013
I-35	6,859	0,07
I-36	0,037	0,0013
I-37	0,6966	0,004
I-38	0,0512	0,001
I-39	0,0385	0,0005
I-40	0,0694	0,0005
I-41	0,0131	0,0012
I-42	28,38	0,0586
I-43	2,519	0,0179
I-44	4,115	0,018
I-45	0,5123	0,0052
I-46	2,369	0,0097
I-47	2,895	0,0408

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-СТГ-анализе, ФНОa+zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в СТГ-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНОa+zVAD (IC ₅₀)
I-48	1,466	0,0249
I-49	НО	0,1696
I-50	17,65	0,0623
I-51	0,0096	0,0004
I-52	0,6569	0,0022
I-53	0,1138	0,003
I-54	0,5728	0,0071
I-55	0,1546	0,0012
I-56	0,2747	0,0029
I-57	0,4369	0,0016
I-58	1,176	0,0038
I-59	0,3821	0,0035
I-60	4,593	0,0121
I-61	2,415	0,0192
I-62	1,371	0,0109
I-63	0,06	0,0007
I-64	0,767	0,0679
I-65	0,0763	0,0434
I-66	0,098	0,0354
I-67	0,3475	0,0013
I-68	9999	7,164
I-69	9999	2,832
I-70	2,638	0,2807
I-71	2,154	0,5486
I-72	3,009	0,1902
I-73	1,949	0,0917
I-74	3,519	0,1258
I-75	1,87	0,0343
I-76	0,5376	0,0247
I-77	0,7236	0,0622
I-78	6,781	0,4615
I-79	4,328	0,1825
I-80	9999	7,306
I-81	9999	5,291
I-82	4,477	0,0302
I-83	0,2183	0,0014
I-84	0,7677	0,0094

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-CTG-анализе, ФНОa+zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в CTG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНОa+zVAD (IC ₅₀)
I-85	0,2522	0,0158
I-86	9999	59,62
I-87	11,22	0,5361
I-88	10,55	0,1332
I-89	9999	28,21
I-90	0,0205	0,0019
I-91	9,53	0,2903
I-92	7,868	0,158
I-93	5,668	0,0522
I-94	3,793	0,0237
I-95	0,3538	0,0032
I-96	0,242	0,0842
I-97	0,386	0,0164
I-98	0,1113	0,0155
I-99	0,2249	0,0268
I-100	1,098	0,0041
I-101	1,575	0,0091
I-102	0,6448	0,0075
I-103	1,29	0,1053
I-104	0,1899	0,0073
I-105	1,538	0,0086
I-106	0,7501	0,0043
I-107	0,3066	0,002
I-108	2,09	0,0128
I-109	3,514	0,1884
I-110	9999	9,07
I-111	85,18	7,274
I-112	9999	1,848
I-113	0,037	0,0013
I-114	0,0512	0,001
I-115	0,0385	0,0005
I-116	0,0694	0,0005
I-117	0,0131	0,0012
I-118	7,67	0,2557
I-119	0,4071	0,0166
I-120	0,233	0,0095
I-121	11,02	0,1741

Таблица 2		
Соединение	Результат для L929 в L929-CTG-анализе, ФНО α +zVAD (IC ₅₀)	Результат для U937 в CTG-анализе в U937 с Zvad и ФНО, ФНО α +zVAD (IC ₅₀)
I-122	8,673	0,0974
I-123	0,8532	0,0978
I-124	1,587	0,1129
I-125	0,0115	0,0009
I-126	0,1553	0,0089
I-127	0,1977	0,0067
I-128	9999	198,8
I-129	9999	1,204
I-130	5,045	0,3107
I-131	2,671	0,2628
I-132	0,0718	0,0041
I-133	0,0582	0,0052
I-136	0,0054	0,0007
I-137	0,0874	0,0255
I-138	0,1063	0,0129

* НО означает, что активность не обнаружена или что кривая ингибирования демонстрировала артефакты. Это значение не обязательно указывает на неактивное соединение, но указывает на то, что по какой-то причине в эксперименте не были получены данные. Например, нерастворимое соединение или другой экспериментальный артефакт может привести к значению «НО».

5

Пример 14

В данном примере для оценки способности описанных в настоящем документе соединений ингибировать гипотермию, индуцированную ФНО-альфа, использовали модельный анализ острой гипотермии на мышах.

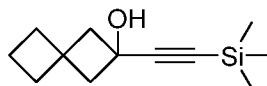
Самок мышей C57BL/6 случайным образом распределяли на группы и взвешивали в день -1. В день исследования (день 0) мышам через желудочный зонд вводили несущую среду или испытываемый состав. Через пятнадцать минут после перорального введения тестируемых агентов каждой мыши внутрибрюшинно (в/б) вводили инъекцию раствора, содержащего рекомбинантный человеческий фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α , 25,0 мкг) и zVAD-FMK (200 мкг). Температуру тела измеряли в 0 часов (до в/б инъекций) и затем ежедневно с помощью устройства для измерения температуры ректальным зондом. Через 3 (три) часа после в/б инъекций ФНО- α и zVAD/FMK мышам умерщвляли путем CO₂ асфиксии и собирали кровь посредством пункции сердца. Собирали сыворотку и плазму для определения уровней цитокинов и соединений соответственно. Отдельные группы мышам (сателлитные мыши) включали для определения уровней соединения в плазме во время введения ФНО α / zVAD-FMK.

В определенных вариантах осуществления изобретения предложено соединение, соединения или их композиции для преодоления гематоэнцефалического барьера. Описанные варианты осуществления соединений и композиций демонстрируют достаточное проникновение в головной мозг, чтобы выступать в

качестве потенциальных терапевтических средств при неврологических заболеваниях. Проникновение в головной мозг можно оценить, оценив соотношение свободного состава в головном мозге и в плазме (Bu/Pu), измеренное в фармакокинетических исследованиях *in vivo* на грызунах. В качестве примера, соединение I-104 демонстрировало соотношение Bu/Pu в размере 1,7. Другие примеры демонстрировали более высокие соотношения разделения: например, соединение I-120 демонстрировало соотношение Bu/Pu в размере 10,98. Не ограничиваясь теорией, считают, что соединения с более высокими коэффициентами распределения мозг/плазма могут быть более фармакологически активными в отношении неврологических нарушений. Другие способы оценки проникновения в головной мозг известны рядовым специалистам в данной области. См., например, Liu, X. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008. Проницаемость II-MDR1. В этом способе пассивную проницаемость мембраны (Papp) и потенциал оттока субстрата P-gp (P-гликопротеина) определяли с использованием клеточной линии MDCKII-MDR1 в качестве модели *in vitro* эффективной проницаемости соединения через ГЭБ. Соединения с коэффициентом оттока MDCKII-MDR1, меньшим или равным 2,5, скорее всего, продемонстрируют способность преодолевать гематоэнцефалический барьер.

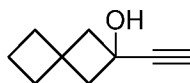
Пример 15

2-((Триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ол



Двухгорлую колбу, содержащую мешалку, нагревали, охлаждали до комнатной температуры в вакууме и снова заполняли аргоном из баллона. Триметилсилилацетилен (1,4 мл, 1,0 г, 10,2 ммоль) с последующим добавлением сухого ТГФ переносили в колбу и охлаждали до -78 °С. По каплям в течение 15 мин к вышеуказанному перемешиваемому раствору добавляли *n*-BuLi (1,6 М раствор в гексане, 7,0 мл, 11,2 ммоль). Через 30 минут к реакционному раствору добавляли спиро[3.3]гептанон (1,0 мл, 1,0 г, 9,09 ммоль) в течение 15 минут, перемешивали в течение 1 часа при той же температуре и при °С в течение 1 часа. Реакционный раствор медленно гасили ледяным водным раствором NH₄Cl (5 мл), концентрировали для удаления летучих веществ, разбавляли Et₂O (30 мл) и H₂O (10 мл). После отделения органического слоя водный слой экстрагировали дополнительным количеством Et₂O (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), перемешивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. При сушке сырого концентрата в высоком вакууме получали 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ол (1,71 г, 81%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,54–2,43 (м, 2H), 2,26–2,19 (м, 2H), 2,12 (с, 1H), 2,12–2,07 (м, 2H), 2,04–1,93 (м, 2H), 1,88–1,75 (м, 2H), 0,15 (с, 9H). (Для определения хода реакции использовались красители РМА, KMnO₄ и молибдата аммония)

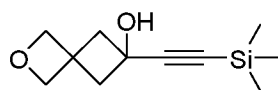
2-Этинилспиро[3.3]гептан-2-ол



К перемешиваемому раствору 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ола (1,71 г, 8,2 ммоль) в сухом Et₂O (30 мл) при 0 °С в атмосфере азота добавляли твердый *n*-Bu₄NF·3H₂O сразу. Через 2 часа

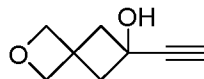
прозрачный бледно-коричневый реакционный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) медленно в течение 10 мин, нагревали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (6 мл) и Et_2O (20 мл). После отделения органического слоя водный слой экстрагировали дополнительным количеством Et_2O (3×20 мл). После последовательной промывки объединенных органических слоев водой (10 мл), водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и соляным раствором, органический слой отделяли, перемешивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и получали этинилспиро[3.3]гептан-2-ол (1,11 г, 99%) в виде бледно-коричневой жидкости. Полученное таким образом указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,58–2,46 (м, 3H), 2,43 (уш.с, 1H), 2,30–2,21 (м, 2H), 2,16–2,06 (м, 2H), 2,09–1,95 (м, 2H), 1,89–1,76 (м, 2H). (Для определения хода реакции использовались красители РМА, KMnO_4 и молибдата аммония)

6-((Триметилсилил)этинил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол



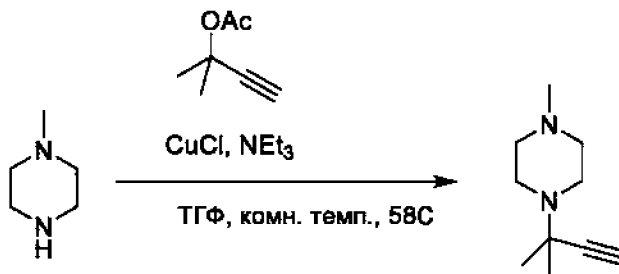
Аналогично получению 2-((триметилсилил)этинил)спиро[3.3]гептан-2-ола, 6-((триметилсилил)этинил)-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол получали по реакции триметилсилилацетида лития с 2-оксаспиро[3.3]гептан-6-оном в виде неочищенного бледно-коричневого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,75–4,62 (м, 4H), 2,77–2,60 (м, 2H), 2,47–2,36 (м, 2H), 2,23 (с, 1H), 0,14 (с, 9H).

6-Этинил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол



6-Этинил-2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ол получали аналогично получению 2-этинилспиро[3.3]гептан-2-ола, получали в виде бледно-коричневого твердого вещества и использовали на следующей стадии с дальнейшей очисткой. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,74 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,76–2,67 (м, 2H), 2,50 (с, 1H), 2,48–2,39 (м, 2H), 2,24 (с, 1H).

1-Метил-4-(2-метилбут-3-ин-2-ил)пиперазин



1-Метил-4-(2-метилбут-3-ин-2-ил)пиперазин получали по модифицированной методике Imada, Y.; Yurasa, M.; Nakamura, I.; Murahashi, S.-i. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2342-2347.

К перемешиваемому бледно-зеленому раствору CuCl (0,10 г, 10 ммоль) в сухом ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре последовательно добавляли 1-метилпиперазин (1,10 г, 1,22 мл, 11 ммоль) NEt_3 (1,11 г, 1,53 мл, 11 ммоль) в течение 20 мин. После перемешивания голубой гетерогенной смеси в течение 10 мин медленно добавляли в течение 20 минут 2-метилбут-3-ин-2-илацетат (1,27 г, 10 ммоль) (Lepronier, A.;

Achard, T.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G.; Clavier, H. *Adv. Synth. Catal.* 2016. 358 (4), 631-642. Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Rinaldi, S.; Sambri, L. *Synlett* 2003, 39-42.) в сухом ТГФ (5 мл) и наблюдали умеренный экзотермический эффект. Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 30 мин, нагревали при 58 °С в течение 7 ч и охлаждали. Реакционную смесь

5 коричневато-красного цвета разбавляли Et₂O (70 мл) и водным раствором NaHCO₃ (40 мл). После отделения органического слоя гетерогенный водный слой красного цвета экстрагировали Et₂O (3 × 75 мл). Объединенные бледно-зеленые органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ (40 мл), затем последовательно водным раствором NaCl, перемешивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали через целит®. Фильтрат концентрировали и получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенного

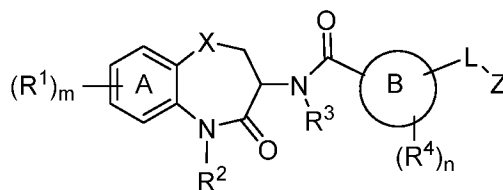
10 твердого вещества желтого цвета (1,16 г). После дальнейшей очистки с помощью хроматографии на силикагеле (Combiflash® Teledyne Redisepr® 12G золотая колонка. А: CH₂Cl₂ В В: 20% MeOH/ CH₂Cl₂ при 15% В/А. Детектирование при λ 220 и 230 нм) получали твердое вещество почти белого цвета (0,54 г, выход 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,67 (уш.с, 4H), 2,46 (уш.с, 4H), 2,26 (каж.с, 4H), 1,37 (с, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, хлороформ-*d*) δ 85,55, 71,50, 55,45, 53,82, 46,64, 45,88, 27,71.

15 Ввиду множества возможных вариантов осуществления, к которым могут быть применены принципы описанного изобретения, следует признать, что проиллюстрированные варианты осуществления являются только предпочтительными примерами настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Напротив, объем настоящего изобретения определяется

20 следующей формулой изобретения. Поэтому авторы изобретения заявляют, что все, что входит в объем и сущность указанной формулы изобретения, является их изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно формуле I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер, где:

кольцо B представляет собой гетероарил;

каждый R¹ независимо представляет собой галоген или группу -линкер-R⁶, где линкер представляет собой связь или Rᵃ, при условии, что Rᵃ не представляет собой H или D, а R⁶ представляет собой

гетероцикл, Rᵇ, -C(Rᶠ)₃ или -C(Rᶠ)=C(Rᶠ)₂;

R² представляет собой Rᵃ;

R³ представляет собой Rᵃ;

каждый R⁴, если он присутствует, независимо представляет собой Rᵉ;

L представляет собой гетероатом или Rᵃ, при условии, что Rᵃ не представляет собой H или D;

X представляет собой CH₂ или O;

Z представляет собой гетероарил;

m равен 1, 2, 3 или 4;

n равен 0, 1 или 2;

Rᵃ независимо в каждом случае представляет собой H или D, за исключением вариантов осуществления, где L представляет собой Rᵃ, C₁-₁₀ алифатическую, C₁-₁₀ галогеналифатическую, C₅-₁₀ ароматическую, C₃-₆ гетероциклическую или C₃-₁₀ спирогетероциклическую группу;

Rᵇ независимо в каждом случае представляет собой -OH, -SH, -ORᶜ, -SRᶜ, -NRᵈRᵈ, -Si(Rᵃ)₃, -C(O)OH, -C(O)ORᶜ, -C(O)NRᵈRᵈ, -OC(O)NRᵈRᵈ, -OC(O)C₁-₁₀ алкил, замещенный одним или двумя NRᵈRᵈ, карбоксилатом или их комбинацией и необязательно дополнительно замещенный ароматическим фрагментом, -SH, -O-ацилом или -C(O)NH₂;

Rᶜ независимо в каждом случае представляет собой C₁-₁₀ алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᵉ, C₂-₁₀ алкенил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᵉ, C₂-₁₀ алкинил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᵉ, C₃-₆ циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 Rᵉ, или C₅-₁₀ ароматическую группу, которая может быть замещена 1, 2 или 3 Rᵉ;

Rᵈ независимо в каждом случае представляет собой H; C₁-₆ алкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами Rᵉ или C₃-₉ гетероциклилом; C₃-₆ циклоалкил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами Rᵉ; C₃-₆ гетероцикл, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами Rᵉ; C₅-₁₀ арил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами Rᵇ; C₅-₁₀ гетероарил, который может быть замещен 1, 2 или 3 группами Rᵉ; или две группы Rᵈ вместе со связанным с ними азотом обеспечивают C₃-₉ гетероцикл, который может быть замещен одной или более Rᵉ, или C₅-₁₀ гетероарил, который может быть замещен одной или более Rᵉ;

Rᵉ независимо в каждом случае представляет собой галоген, C₁-₆ алкил, C₂-₁₀ алкенил, C₂-₁₀ алкинил, C₁-₆ галогеналкил, C₃-₆ циклоалкил, C₅-₁₀ гетероарил или -ORᵃ; и

R^f представляет собой независимо в каждом случае -алкил-фосфат, R^a , R^b или R^e , или две группы R^f вместе с атомом углерода, связанным с ними, обеспечивают C_{2-6} алкенильную группу, C_{3-6} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одной или более R^e , или C_{3-10} гетероцикл, который может быть замещен одной или более R^e или ацилом.

5

2. Соединение по п. 1, в котором кольцо В представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил.

10

3. Соединение по п. 1, в котором кольцо В представляет собой пиразолил или пиридилил.

4. Соединение по п. 1, в котором кольцо В представляет собой пиразолил, а фрагмент – $N(R^3)C(O)$ – присоединен к кольцу В по кольцевому атому азота в кольце В.

15

5. Соединение по п. 1, в котором R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

6. Соединение по п. 1, в котором R^2 представляет собой CH_3 или CD_3 .

7. Соединение по п. 1, в котором R^3 представляет собой H.

20

8. Соединение по п. 1, в котором n равен 0.

9. Соединение по п. 1, в котором n равен 1.

25

10. Соединение по п. 9, в котором R^4 представляет собой C_{1-6} алкил.

11. Соединение по п. 1, в котором X представляет собой O.

12. Соединение по п. 1, в котором X представляет собой CH_2 .

30

13. Соединение по п. 1, в котором L представляет собой гетероатом.

14. Соединение по п. 13, в котором L представляет собой O.

35

15. Соединение по п. 1, в котором L представляет собой C_{1-6} алкил.

16. Соединение по п. 15, в котором L представляет собой CH_2 .

17. Соединение по п. 16, в котором Z представляет собой 6-членный гетероарил.

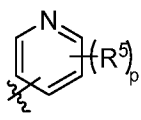
40

18. Соединение по п. 17, в котором Z представляет собой пиридилил, пиримидинил или пиридазинил.

19. Соединение по п. 1, в котором Z является незамещенным.
20. Соединение по п. 1, в котором Z замещен галогеном, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ галогеналкилом или ОН.

5

21. Соединение по п. 1, в котором:



Z представляет собой ;

p равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R⁵, если он присутствует, независимо представляет собой R^e.

10

22. Соединение по п. 21, в котором каждый R⁵ независимо представляет собой ОН, галоген, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил.

15

23. Соединение по п. 21, в котором каждый R⁵ независимо представляет собой ОН, CF₃, метил или фтор.

24. Соединение по п. 21, в котором p равен 1.

25. Соединение по п. 21, в котором p равен 0.

20

26. Соединение по п. 1, в котором фрагмент -L-Z представляет собой (6-фторпиридин-2-ил)метил, (6-метилпиридин-2-ил)метил, (2-метилпиридин-5-ил)окси, (2-фторпиридин-5-ил)окси, пиридин-2-илметил, (6-трифторметилпиридин-2-ил)метил, (6-гидроксипиридин-2-ил)метил, пиридин-3-илметил, пиридазин-3-илметил, (2-метилпиридин-5-ил)метил, (2-фторпиридин-5-ил)метил, (2-фторпиридин-3-ил)метил, (2,6-дифторпиридин-3-ил)метил, пиримидин-2-илметил или пиридин-4-илметил.

25

27. Соединение по п. 1, в котором m равен 1.

28. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере один R¹ представляет собой галоген.

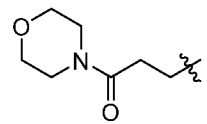
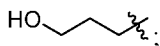
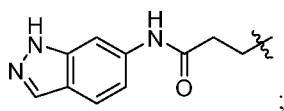
30

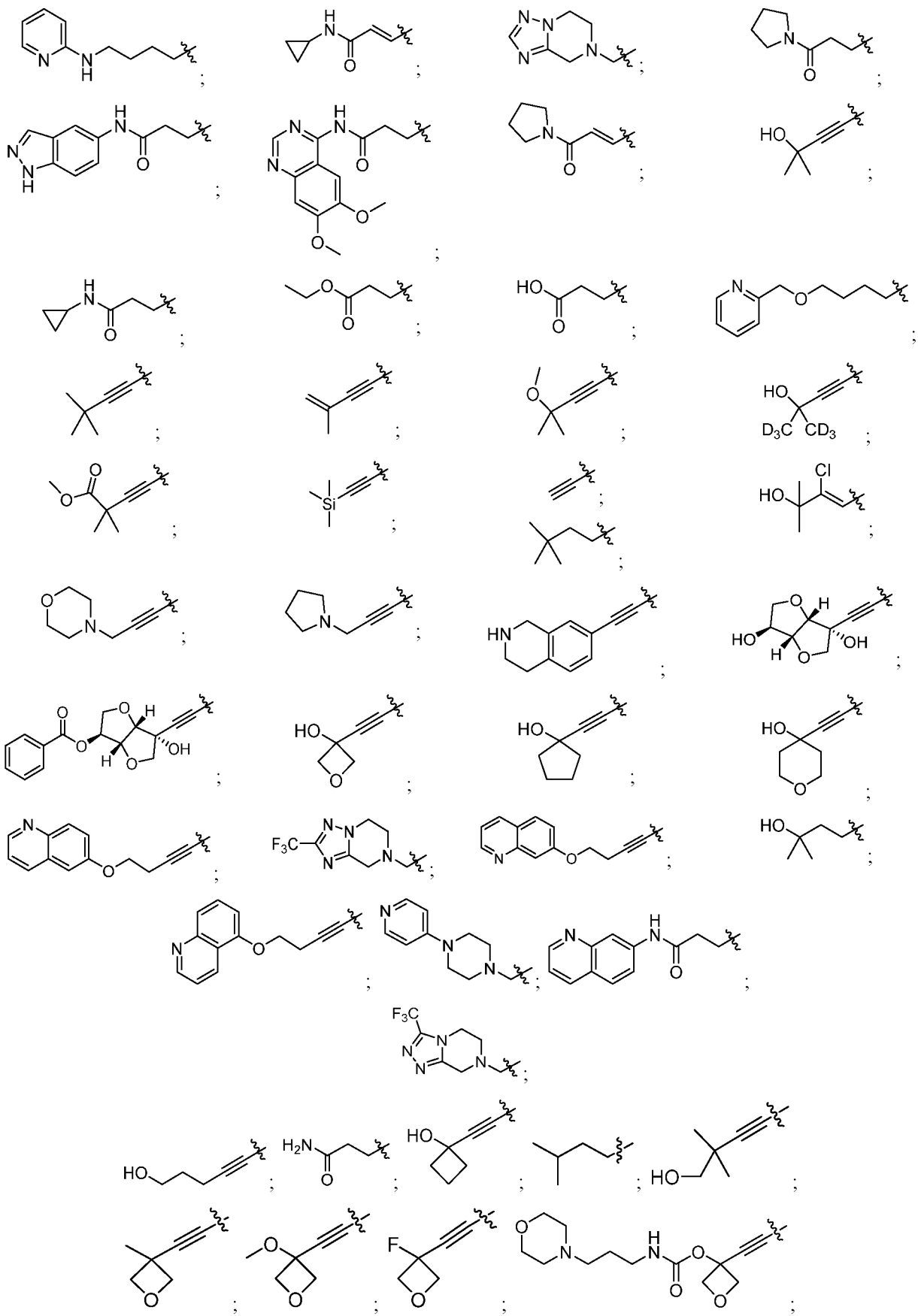
29. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере один R¹ представляет собой -линкер-R⁶.

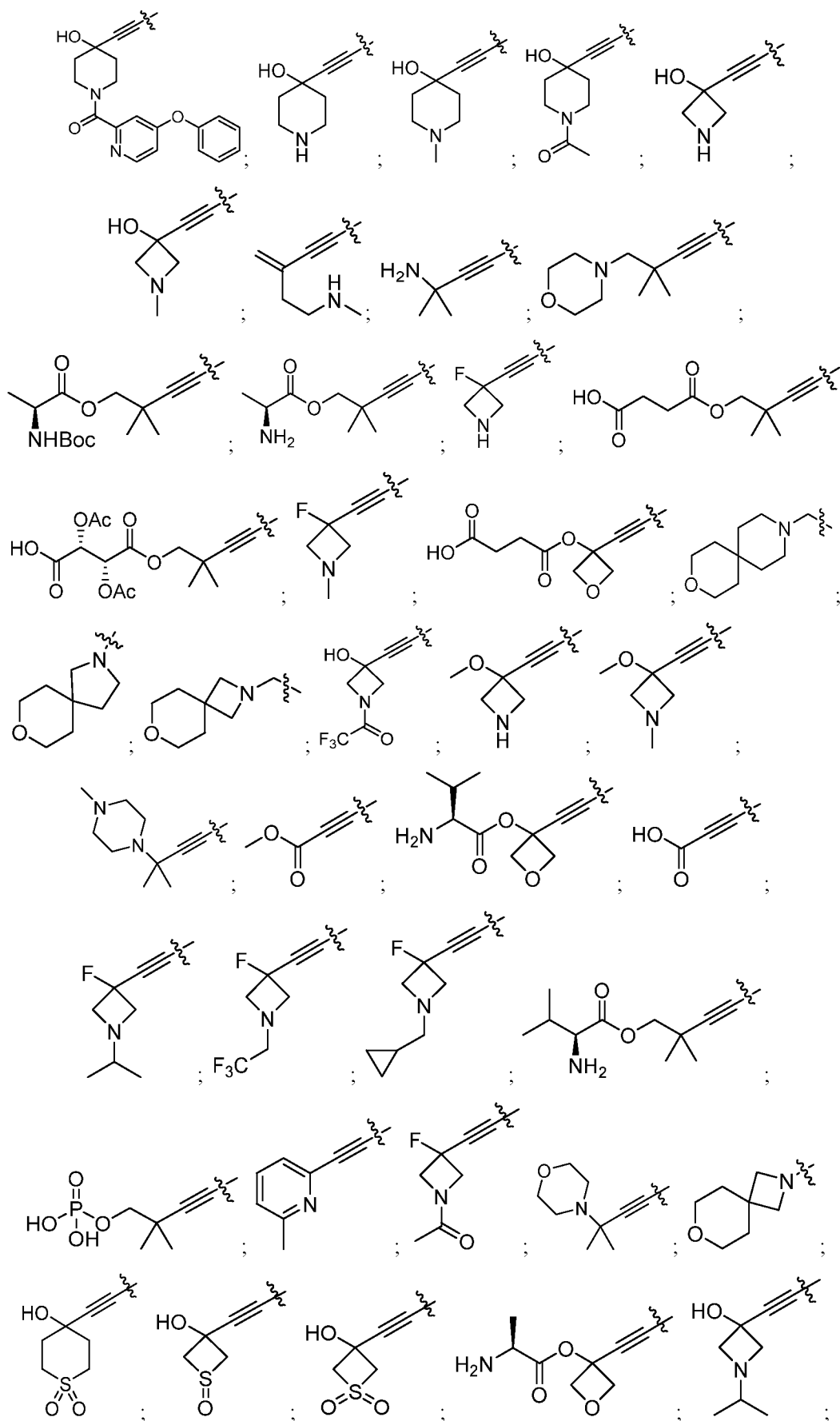
30. Соединение по п. 29, в котором по меньшей мере один R¹ представляет собой 8-12-членный спирогетероцикл, C₁₋₁₀ алкил или C₂₋₁₀ алкин.

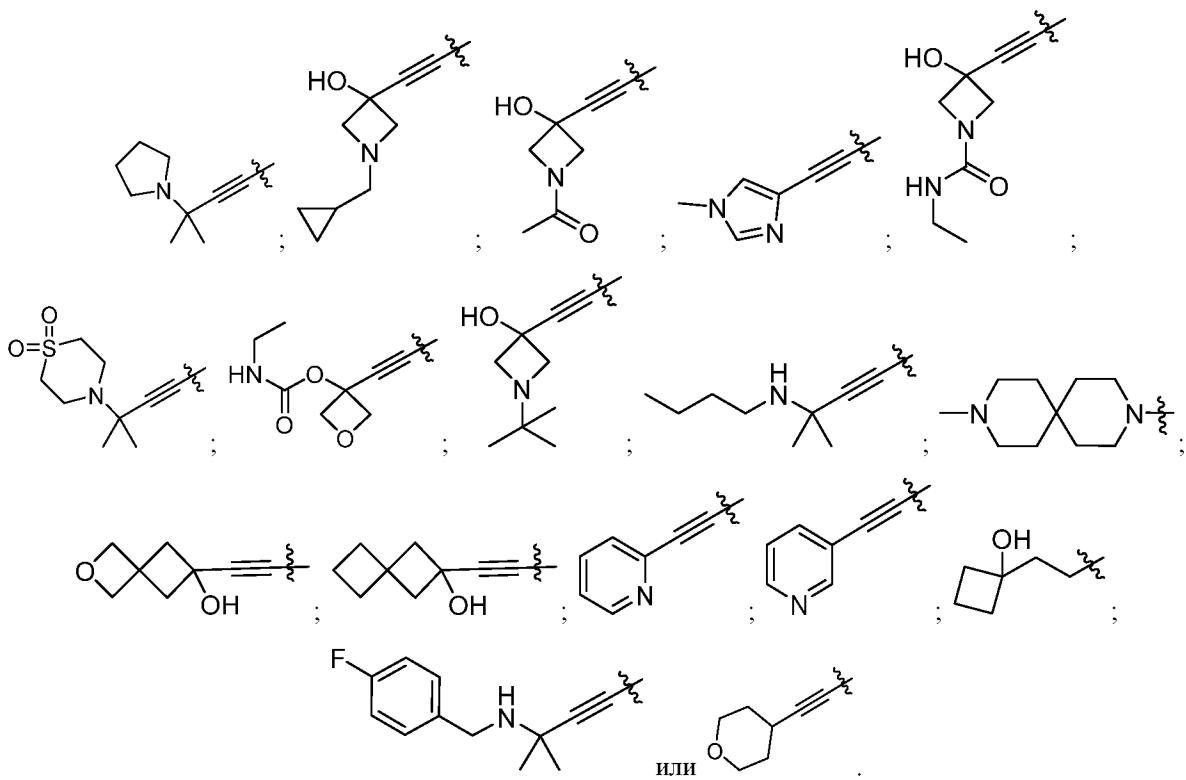
35

31. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере один R¹ выбран из следующего:

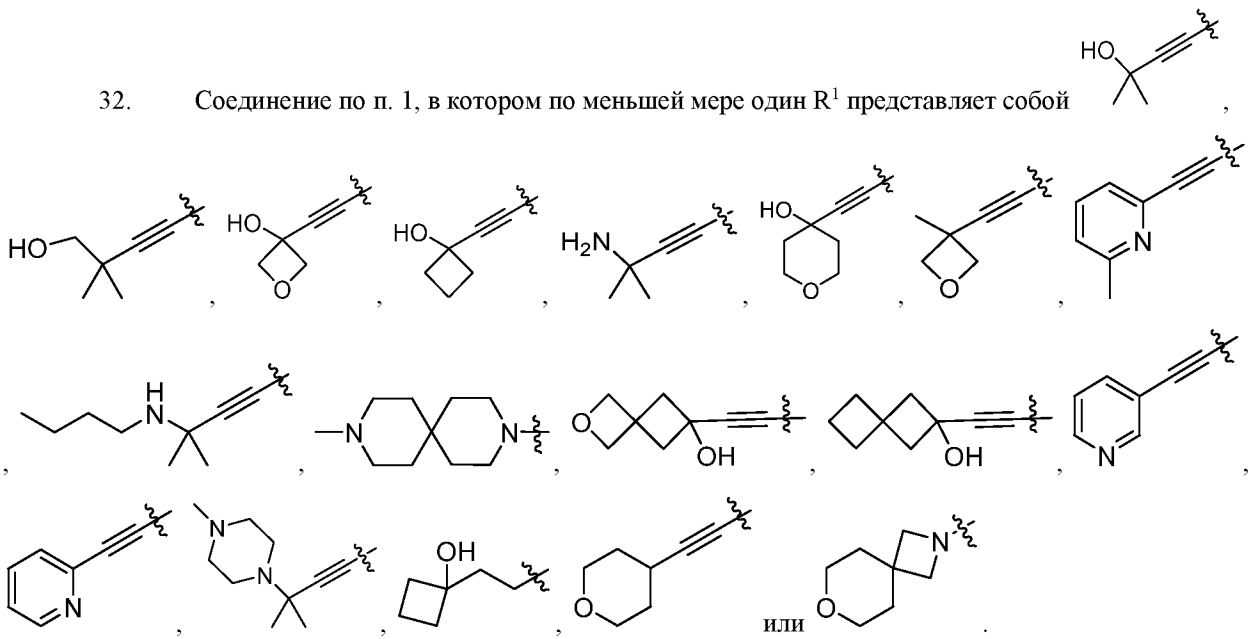




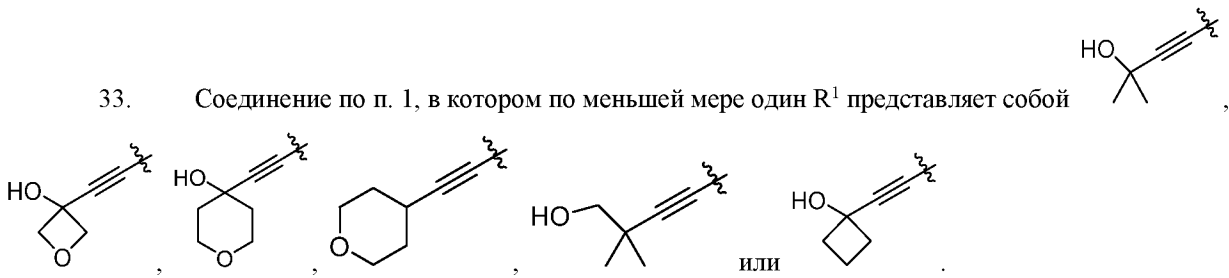




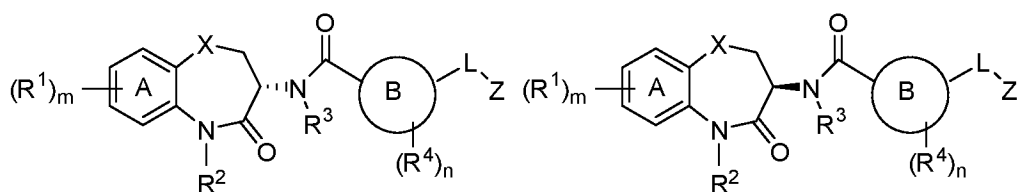
32. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере один R^1 представляет собой



33. Соединение по п. 1, в котором по меньшей мере один R^1 представляет собой



34. Соединение по п. 1, имеющее формулу, выбранную из



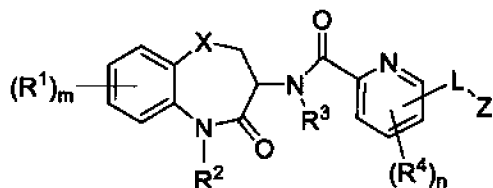
Формула I-1

Формула I-2,

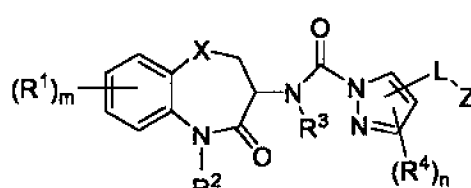
или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер.

5

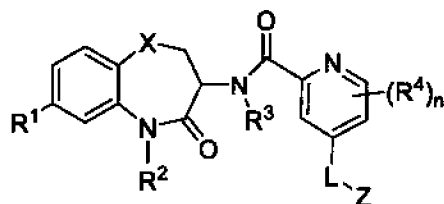
35. Соединение по п. 1, имеющее формулу, выбранную из



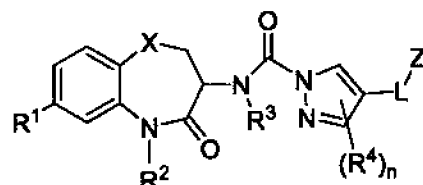
Формула I-3



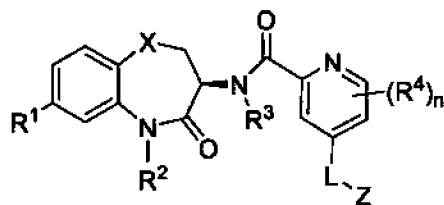
Формула I-4



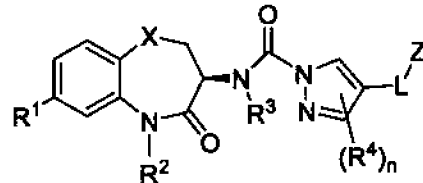
Формула I-5



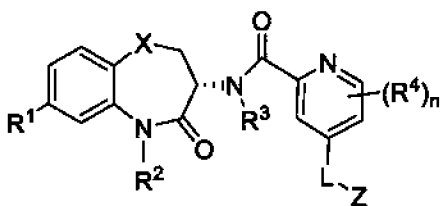
Формула I-6



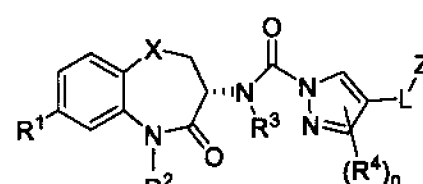
Формула I-7



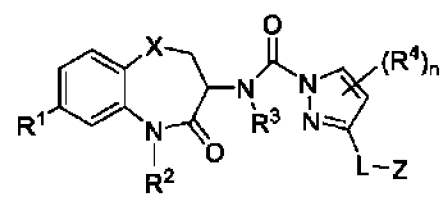
Формула I-8



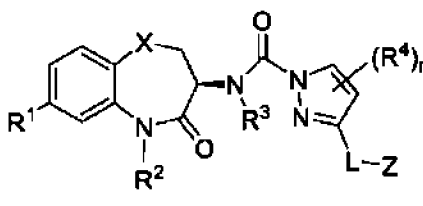
Формула I-9



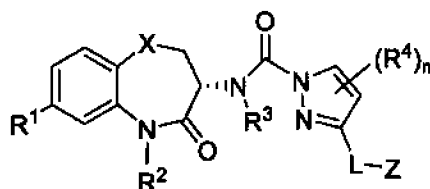
Формула I-10



Формула I-11



Формула I-12



Формула I-13

или

или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, сольват, таутомер или стереоизомер.

36. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

- 5 I-1: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-2: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-3: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- 10 I-4: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;
- I-5: (S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- 15 I-6: (S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-7: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-8: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- 20 I-9: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-10: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-гидроксипиридин-2-ил)метил)пиколинамид;
- 25 I-11: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;
- I-12: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;
- 30 I-13: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;
- I-14: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- I-15: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;
- 35 I-16: (S)-4-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-17: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-18: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

5 I-19: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-20: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

10 I-21: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-22: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-23: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

15 I-24: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-25: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридазин-3-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-26: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-27: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-28: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

25 I-29: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-30: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

30 I-31: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиримидин-2-илметил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-32: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-33: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-((4-гидрокси-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

35 I-34: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-35: (S)-N-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

40 I-36: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-37: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-38: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-39: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

5 I-40: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-41: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

10 I-42: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-43: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-44: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

15 I-45: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-46: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-47: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-48: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-49: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2,6-дифторпиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид; или

25 I-50: (S)-4-((2,6-дифторпиридин-3-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1.

30 38. Композиция по п. 37, содержащая эксципиент, терапевтический агент или их комбинации.

39. Способ, включающий введение субъекту соединения по п. 1 или его композиции.

35 40. Способ, включающий приведение взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-1 (RIP1) в контакт с соединением по п. 1 или его композицией.

41. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту

(i) терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, N-оксида, таутомера, гидрата, сольвата, изотопа или пролекарства; или (ii) терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения; причем субъект имеет, или предположительно имеет, или у него предположительно развивается заболевание, при этом заболевание представляет собой заболевание, связанное со взаимодействующей с рецептором протеинкиназой-1 (RIP1).

40

42. Способ по п. 41, в котором заболевание представляет собой воспалительное или иммунорегуляторное расстройство.

43. Способ по п. 41, в котором заболевание представляет собой связанное со старением расстройство.

44. Способ по п. 41, в котором заболевание выбрано из бокового амиотрофического склероза (БАС), аутоиммунного синдрома, ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа, воспалительных заболеваний кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, билиарного цирроза, рассеянного склероза, гранулематоза Вегенера, ихтиоза, астмы, пыльцевых аллергий, обратимого обструктивного заболевания дыхательных путей, бронхиальной астмы, аллергической астмы, врожденной астмы, приобретенной астмы, пылевой астмы, хронической или трудноизлечимой астмы, поздней астмы и гиперреактивности дыхательных путей, аллергического ринита, спондилоартрита, анкилозирующего спондилита, аутоиммунного гепатита, аутоиммунных заболеваний гепатобилиарной системы, нарушения мозгового кровообращения, аллергических заболеваний, хронического обструктивного заболевания легких, эмфиземы легких, атаксии Фридрейха, болезни телец Леви, диабетической нейропатии, полиглутаминовых (polyQ) заболеваний, болезни Фара, болезни Менке, болезни Вилсона, прионного расстройства, деструктивных костных расстройств, таких как синдром атрофии костной ткани, костных расстройств, связанных с множественной миеломой; доброкачественной опухоли, пролиферативных расстройств, воспалительных и гиперпролиферативных заболеваний кожи, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, атопического дерматита, контактного дерматита, экзематозного дерматита, себорейного дерматита, пустулезного псориаза, буллезного дерматита, мультиформного эритемного дерматита, IgA-зависимого линейного буллезного дерматита, цементного дерматита, гингивита, периодонтита, поражения десен, альвеолярного отростка, корневого цемента, сепсиса, панкреатита, красного плоского лишая, пузырчатки, буллезного пемфигоида, буллезного эпидермолиза, крапивницы, ангионевротического отека, васкулита, эритемы, кожной эозинофилии, ожирения, эозинофильного фасциита, акне, очаговой алопеции, алопеции по мужскому типу, старческой алопеции, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, щелочного ожога роговицы, болезни Бехчета, увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, кератита, герпетического кератита, кератоконуса, эпителиальной дистрофии роговицы, лейкомы роговицы, пузырчатки конъюнктивы, язвы Муруна, склерита, синдрома Фогта — Коянаги — Харада, гематологических нарушений, гематологических злокачественных опухолей, лимфом, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) ABC-типа, макроглобулинемии Вальденстрема, первичной кожной Т-клеточной лимфомы, вялотекущей или индолентной множественной миеломы, лейкоза, острого миелоидного лейкоза (AML), DLBCL, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронической лимфоцитарной лимфомы, первичной выпотной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмочитарной лимфомы, миелодиспластических синдромов (МДС), миелофиброза, истинной полицитемии, саркомы Капоши, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы, плазмочитомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, нарушений, обусловленных IL-1, нарушений, обусловленных MyD88, резистентных к лекарствам злокачественных опухолей, таких как

злокачественные опухоли, резистентные к ингибитору JAK, и злокачественные опухоли, резистентные к ибрутинибу, например резистентные к ибрутинибу гематологические злокачественные опухоли, резистентного к ибрутинибу CLL и резистентной к ибрутинибу макроглобулинемии Вальденстрема, острого миелогенного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, таких как ангиогенные расстройства, включая солидные опухоли, неоваскуляризацию глаза, гемангиомы, такие как инфантильные гемангиомы; сепсиса, септического шока, шигеллеза; мигрени, бронхита, язвы желудка, некротизирующего энтероколита, поражений кишечника, связанных с термическими ожогами, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, лихорадочного синдрома, ассоциированного с интерлейкин-1-превращающим ферментом, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей, синдрома дефицита NEMO, дефицита NOIL-1, синдрома дефицита комплекса сборки линейной цепи убиквитина, лизосомной болезни накопления, болезни Гоше, ганглиозидоза GM2, альфа-маннозидоза, аспартилглюкозаминурии, болезни накопления эфиров холестерина, хронического дефицита гексозаминидазы А, цистиноза, болезни Данона, болезни Фабри, болезни Фарбера, фукозидоза, галактосиалидоза, ганглиозидоза GM1, муколипидоза, младенческой формы болезни накопления свободной сиаловой кислоты, ювенильной формы дефицита гексозаминидазы А, болезни Краббе, дефицита лизосомальной кислой липазы, метахроматической лейкодистрофии, мукополисахаридозных расстройств, множественного дефицита сульфатаз, болезни Ниманна — Пика, нейрональных цероидных липофусциноз, болезни Помпе, пикнодизостоза, болезни Сандгоффа, болезни Шиндлера, болезни накопления сиаловой кислоты, болезни Тея — Сакса, болезни Вольмана, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, нейродегенеративных заболеваний, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, метастатической меланомы, нейродегенерации, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией и ЦМВ-ретинитом, например ассоциированных нейрокогнитивных расстройств или деменции, фиброзных состояний, таких как неалкогольный стеатогепатит, и сердечных состояний, таких как ишемия-реперфузия; аллергий, респираторного дистресс-синдрома взрослых, хронического обструктивного заболевания легких, гломерулонефрита, эритематоза, хронического тиреоидита, болезни Грейвса, аутоиммунного гастрита, аутоиммунной нейтропении, тромбоцитопении, реакции «трансплантат против хозяина», воспалительной реакции, вызванной эндотоксином, туберкулеза, атеросклероза, дегенерации мышц, кахексии, синдрома Рейтера, краснушного артрита, острого синовита, заболевания β -клеток поджелудочной железы; заболеваний, характеризующихся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидного спондилита, подагрического артрита, псориатического артрита и других артритных состояний, церебральной малярии, хронического воспалительного заболевания легких, силикоза, легочного саркоидоза, пневмофиброза, идиопатической интерстициальной пневмонии, отторжения аллотрансплантата, отторжения костного мозга, лихорадки и миалгии из-за инфекции, образования келоидов, образования рубцовой ткани, лихорадки, гриппа, хронического миелогенного лейкоза; ангиогенных расстройств, включая солидные опухоли; вирусных заболеваний, включая инфекцию острого гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), СПИДа, острой дыхательной недостаточности (ОДН) или злокачественных опухолей, герпеса; инсульта, инфаркта миокарда, артериосклероза, атеросклероза, синдрома аортита, узелкового полиартериита, ишемии миокарда, ишемии при инсульте, инфарктов, гипоксии органов, гиперплазии сосудов, реперфузионного повреждения сердца и почек, ишемически-реперфузионного повреждения органов, возникающего при консервации, трансплантации или ишемическом заболевании, гипертрофии сердца, индуцированной тромбином агрегации тромбоцитов, эндотоксемии и/или синдрома токсического шока, состояний, ассоциированных с простагландин-эндопероксидазой-синдазой-2, вульгарной пузырчатки, аутоиммунного/множественного

миозита, дерматомиозита, вульгарной лейкодермы, фотоаллергической чувствительности, ишемически-реперфузионного поражения, ишемически-реперфузионного повреждения сердца, возникающего в результате инфаркта миокарда, множественной системной атрофии, синдромов Паркинсон-плюс, лобно-височной деменции, внутричерепного кровоизлияния, кровоизлияния в мозг, прогрессирующей мышечной атрофии, псевдобульбарного паралича, прогрессирующего бульбарного паралича, спинальной мышечной атрофии, наследственной мышечной атрофии, периферических невропатий, прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации, демиелинизирующих заболеваний, ювенильного идиопатического артрита с системным началом (SoJIA) или болезни Стилла, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, антифосфолипидного синдрома (АФС), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), трансплантации почки, хирургии, острого повреждения почки (ОПП), синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), синдрома высвобождения цитокинов (CRS), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), ОРДС, вызванного COVID-19, постинфекционных аутоиммунных заболеваний, ревматической атаки, постинфекционного гломерулонефрита, системного склероза, острого нарушения мозгового кровообращения (CVA), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), синдрома дефицита NEMO (синдрома дефицита основного модуляторного гена F-каппа-B (также известного как IKK гамма или IKKG)), злокачественных опухолей паренхиматозных органов, лизосомных болезней накопления, глаукомы, дегенеративного заболевания сетчатки, ишемически-реперфузионного поражения сетчатки, ишемически-реперфузионного поражения почек, катаракты, сидероза, пигментного ретинита, дегенерации сетчатки, отслоения сетчатки, старческой дегенерации желтого пятна, рубцевания стекловидного тела, септического шока, индуцированного летальным токсином сибирской язвы, гибели клеток, индуцированной LPS, инфекционной энцефалопатии, энцефалита, аллергического энцефаломиелита, аутоиммунного увеоретинита, гигантоклеточного артериита, регионарного энтерита, гранулематозного энтерита, дистального илеита, регионарного илеита, терминального илеита, инсулинозависимого сахарного диабета, склеродермии, системной склеродермии, макулярного отека, диабетической ретинопатии, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни Беста, вителлиформной болезни взрослых, узорчатой дистрофии, миопической дегенерации, центральной серозной ретинопатии, болезни Штаргардта, палочко-колбочковой дистрофии, дистрофии Северной Каролины, инфекционного ретинита, воспалительного ретинита, увеита, заднего увеита, токсического ретинита и светондуцированной токсичности, макулярного отека, центральной ареолярной хориоидальной дистрофии, болезни Беста, вителлиформной болезни взрослых, узорчатой дистрофии, повреждения зрительного нерва, неврита зрительного нерва, невропатий зрительного нерва, окклюзии центральной артерии сетчатки, ишемической невропатии зрительного нерва (например, артериитной или неартериитной передней ишемической невропатии и задней ишемической оптической невропатии), компрессионной оптической невропатии, инфильтративной оптической невропатии, травматической оптической невропатии, митохондриальной оптической невропатии (например, оптической невропатии Лебера), алиментарной оптической невропатии, токсической оптической невропатии и наследственной оптической невропатии, доминантной атрофии зрительного нерва, синдрома Бера, болезни Крейтцфельда — Якоба), прогрессирующего надъядерного паралича, наследственного спастического пареза, субарахноидального кровоизлияния, перинатального поражения головного мозга, субклинического поражения головного мозга, травмы спинного мозга, аноксически-ишемического поражения головного мозга, церебральной ишемии, очаговой церебральной ишемии, глобальной церебральной ишемии и гипоксической гипоксии, повреждения брюшины, вызванного перитонеальной диализной жидкостью (PDF), и побочных эффектов, связанных с PD, гломерулярных заболеваний,

тубулоинтерстициальных заболеваний, интерстициального нефрита, обструкции, поликистозной болезни почек), очагового гломерулосклероза, иммунокомплексной нефропатии, диабетической нефропатии, синдрома Гудпасчера, гепатоцеллюлярного рака, рака поджелудочной железы, урологического рака, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака предстательной железы, гиперплазии предстательной железы, рака почки, карциномы почки, карциномы печени, карциномы надпочечников, рака щитовидной железы, рака желчного пузыря, рака брюшины, рака яичников, рака шейки матки, рака желудка, рака эндометрия, рака пищевода, рака желудка, рака головы и шеи, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, опухолей головного мозга (например, карциномы головного мозга, глиомы, анапластической олигодендроглиомы, взрослой мультиформной глиобластомы и взрослой анапластической астроцитомы), рака кости, саркомы мягких тканей, ретинобластом, нейробластом, перитонеальных выпотов, злокачественных плевральных выпотов, мезотелиом, опухолей Вильмса, трофобластических новообразований, эпителиальной неоплазии, карциномы желудка, карциномы яичников, карциномы прямой кишки, карциномы предстательной железы, карциномы поджелудочной железы, карциномы легкого, карциномы влагалища, карциномы шейки матки, карциномы яичка, карциномы мочевого тракта, карциномы пищевода, карциномы гортани, карциномы кожи, карциномы кости, карциномы щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, рака желудочно-кишечного тракта, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом, карциномы толстой кишки, колоректальной аденомы, гемангиоперицитом, миксоидной карциномы, круглоклеточной карциномы, плоскоклеточных карцином, плоскоклеточной карциномы пищевода, карцином полости рта, рака вульвы, рака коры надпочечников, опухолей, продуцирующих АКТГ, и лейкоза, респираторных инфекционных вирусов, таких как вирус гриппа, риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, вирус RS, аденовирус, реовирус и т. п.), опоясывающего лишая, вызванного вирусом герпеса, диареи, вызванной ротавирусом, вирусного гепатита, СПИДа, бактериальных инфекционных заболеваний, таких как *Bacillus cereus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Enterohemorrhagic Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, MRS A, *Salmonella*, *Botulinus*, *Candida*, болезни Педжета, ахондроплазии, остеохондрита, гиперпаратиреоза, несовершенного остеогенеза, частичной резекции печени, острого некроза печени, некроза, вызванного токсином, некроза, вызванного вирусным гепатитом, некроза, вызванного шоком, некроза, вызванного аноксией, В-вирусного гепатита, гепатита ни А, ни В, цирроза, алкогольной болезни печени, алкогольного цирроза, алкогольного стеатогепатита, неалкогольного стеатогепатита (NASH), ацетаминофеновой токсичности, гепатотоксичности, печеночной недостаточности, фульминантной печеночной недостаточности, печеночной недостаточности с поздним началом, печеночной недостаточности «острой на хронической», хронических заболеваний почек, поражения/травмы почек, поражения/травмы почек, вызванного нефритом, поражения/травмы почек, вызванного почечным трансплантатом, поражения/травмы почек, вызванного хирургическим вмешательством, поражения/травмы почек, вызванного введением нефротоксических препаратов, усиления химиотерапевтического эффекта, цитомегаловирусной инфекции, инфекции HCMV, СПИДа, рака, старческого слабоумия, травмы, хронической бактериальной инфекции, заболеваний, вызванных загрязнением окружающей среды, старения, гипобаропатии, заболевания, вызванного выбросом гистамина или лейкотриена-С4, мышечной дистрофии, пиодермии и синдрома Сезари, болезни Аддисона, псевдомембранозного колита, колита, вызванного лекарствами или облучением, ишемической острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, токсикоза, вызванного легочным кислородом или лекарственными препаратами, врожденной гипофосфатазии, фиброматозных поражений,

фиброзной дисплазии, костного обмена, остеолитической болезни костей, лечения после травматической хирургии костей, лечения после хирургического протезирования сустава, лечения после пластической хирургии костей, лечения после стоматологической хирургии, химиотерапевтического лечения костей или лечения костей лучевой терапией, рака костей, хрупких бляшек, нарушения, окклюзионных нарушений, стеноза, заболеваний коронарных артерий, заболеваний периферических артерий, окклюзии артерий, образования аневризмы, посттравматического формирования аневризмы, рестеноза, послеоперационной окклюзии трансплантата, синдрома Гийена — Барре, болезни Меньера, полиневрита, множественного неврита, мононеврита, радикулопатии, гипертиреоза, Базедовой болезни, аутоиммунной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (аутоиммунной ИТП), мембранозного нефрита, аутоиммунного тиреоидита, тиреоидита Хашимото, миастении гравис, болезней холодových и тепловых агглютининов, синдрома Эвана, гемолитико-уремического синдрома / тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ГУС/ТТП), аутоиммунной гемолитической анемии, агранулоцитоза, пернициозной анемии, мегалобластной анемии, анэритроплазии или их комбинации.

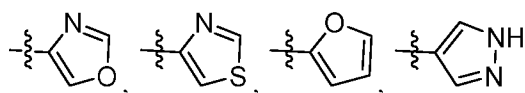
45. Способ по п. 41, в котором заболевание представляет собой атопический дерматит, ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит.

46. Способ по п. 41, в котором заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

47. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором Z представляет собой 5-членный гетероарил.

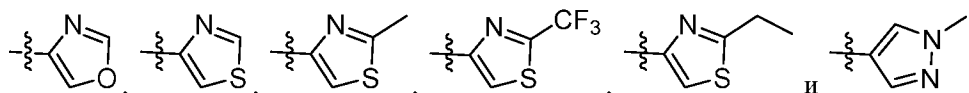
48. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором Z выбран из группы, состоящей из тиазолила, пиразолила, имидазолила, оксазолила и фуранила, причем каждый Z необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, C_{1–6} алкила, C_{1–6} галогеналкила и OH.

49. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором фрагмент Z выбран из



, и каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, C_{1–6} алкила, C_{1–6} галогеналкила или OH.

50. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором фрагмент Z выбран из группы, состоящей из



51. Соединение, представляющее собой

I-51: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-52: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-53: (S)-4-(((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*] [1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-54: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

5 I-55: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пикוליnamид;

I-56: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

10 I-57: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

I-58: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

I-59: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

15 I-60: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-61: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*] [1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)пиколинамид;

20 I-62: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илметил)пиколинамид;

I-63: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

1-64: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илметил)пиколинамид;

25 I-65: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

I-66: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

30 I-67: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-68: (S)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-69: (S)-4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пикוליнамид;

35 I-70: (S)-4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-*N*-(7-(((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-71: (S)-4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-*N*-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

40 I-72: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиколинамид;

1-73: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-3-ил)метил)пиколинамид;

I-74: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-75: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

5 I-76: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(тиазол-4-илметил)пиколинамид;

I-77: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(тиазол-4-илметил)пиколинамид;

10 I-78: (S)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-79: (S)-4-((2,6-диметилпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-80: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

15 I-81: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-82: (S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

20 I-83: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-84: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-85: (S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

25 I-86: (S)-4-гидрокси-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-87: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

30 I-88: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-89: (S)-4-гидрокси-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-90: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

35 I-91: (S)-4-((2-цианопиридин-3-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-92: (S)-4-((2-цианопиридин-3-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

40 I-93: (S)-4-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-94: (S)-4-((6-цианопиридин-2-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-95: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

I-96: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

5 I-97: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)пиколинамид;

I-98: (S)-4-((2-этилтиазол-4-ил)метил)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

10 I-99: (S)-4-((2-этилтиазол-4-ил)метил)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-100: (S)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-101: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((5-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамид;

15 I-102: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-3-илокси)пиколинамид;

I-103: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

20 I-104: (S)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-105: (±)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-((3S)-5-метил-4-оксо-7-(4,4,4-трифтор-3-гидроксибут-1-ин-1-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-106: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

25 I-107: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(3-метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бут-1-ин-1-ил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-108: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

30 I-109: (S)-N-(5-метил-7-(оксетан-3-илэтинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-110: (S)-N-(7-бром-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-111: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

35 I-112: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-113: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

40 I-114: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-115: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-116: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-117: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-N-(8-((1-гидроксициклобутил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

5 I-118: (S)-N-(8-бром-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-119: (S)-N-(8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

10 I-120: (S)-N-(8-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-121: (S)-N-(6-фтор-8-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

I-122: (S)-N-(6-фтор-8-(4-гидрокси-3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-1-карбоксамид;

15 I-123: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

I-124: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)метил)пиколинамид;

20 I-125: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-126: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

I-127: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

25 I-128: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пиколинамид;

I-129: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(пиридин-2-илокси)пиколинамид;

30 I-130: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиколинамид;

I-131: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиколинамид;

I-132: (S)-N-(7-(3,3-диметилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

35 I-133: (S)-N-(7-((1-гидроксициклобутил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)пиколинамид;

I-134: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

40 I-135: (S)-4-((6-фторпиридин-2-ил)окси)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-136: (S)-4-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[b][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

I-137: (S)-N-(7-(3-гидрокси-3-метилбут-1-ин-1-ил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(оксазол-4-илметил)пиколинамид;

I-138: (S)-N-(7-((3-гидроксиоксетан-3-ил)этинил)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)-4-(оксазол-4-илметил)пиколинамид;

5 I-139: *трет*-бутил (S)-4-((3-(4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)пиколинамидо)-5-метил-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-7-ил)этинил)пиперидин-1-карбоксилат;

I-140: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-7-((1-метилпиперидин-4-ил)этинил)-4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид;

10 I-141: (S)-4-((2-фторпиридин-3-ил)окси)-N-(5-метил-4-оксо-7-(пиперидин-4-илэтинил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-3-ил)пиколинамид.